

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Nintedanib Accord 100 mg pehmekapslid

Nintedanib Accord 150 mg pehmekapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Nintedanib Accord 100 mg pehmekapslid

Üks pehmekapsel sisaldab nintedaniibesilaati, mis vastab 100 mg nintedaniibile.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Iga 100 mg pehmekapsel sisaldab 1,2 mg sojaletsitiini.

Nintedanib Accord 150 mg pehmekapslid

Üks pehmekapsel sisaldab nintedaniibesilaati, mis vastab 150 mg nintedaniibile.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Iga 150 mg pehmekapsel sisaldab 1,8 mg sojaletsitiini.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Pehmekapsel (kapsel).

Nintedanib Accord 100 mg pehmekapslid

Ligikaudu 16 mm pikkune virsikuvärvi, läbipaistmatu, piklik pehme želatiinkapsel, millele on musta tindiga trükitud „JF1” ja mis sisaldab erkrohekaskollast kuni kahvatukollast värvi suspensiooni.

Nintedanib Accord 150 mg pehmekapslid

Ligikaudu 18 mm pikkune pruunikat värvi, läbipaistmatu, piklik pehme želatiinkapsel, millele on musta tindiga trükitud „JF2” ja mis sisaldab erkrohekaskollast kuni kahvatukollast värvi suspensiooni.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Nintedanib Accord on näidustatud idiopaatilise kopsufibroosi raviks täiskasvanutele.

Nintedanib Accord on näidustatud ka teiste progresseeruva fenotüübiga krooniliste fibroseerivate interstitsiaalsete kopsuhaiguste raviks täiskasvanutele (vt lõik 5.1).

Nintedanib Accord on näidustatud kliiniliselt oluliste progresseeruvate fibroseerivate interstitsiaalsete kopsuhaiguste raviks lastele ja noorukitele vanuses 6...17 aastat (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

Nintedanib Accord on näidustatud süsteemse skleroosiga kaasneva interstitsiaalse kopsuhaiguse raviks täiskasvanutele, noorukitele ja lastele alates 6 aasta vanusest.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Täiskasvanud: ravi tohib alustada nende haiguste ravikogemusega arst, mille raviks Nintedanib Accord on müügiloo saanud.

Lapsed: ravi tohib alustada alles pärast fibroosivate interstitsiaalsete kopsuhaiguste (*interstitial lung disease*, ILD) diagnoosimise ja ravi kogemusega multidistsiplinaarse meeskonna (arstid, radioloogid, patoloogid) kaasamist.

Annustamine

Täiskasvanud

- Idiopaatilise kopsufibroos (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)
- Teised progresseeruva fenotüübiga kroonilised fibroosivad interstitsiaalsed kopsuhaigused (ILD-d)
- Süsteemse skleroosiga seotud interstitsiaalne kopsuhaigus (systemic sclerosis associated interstitial lung disease, SSc-ILD)

Soovitatav annus on 150 mg nintedaniibi kaks korda ööpäevas, manustatuna ligikaudu 12-tunnise vahega. Annust 100 mg kaks korda ööpäevas soovitatakse kasutada ainult nendel patsientidel, kes ei talu annust 150 mg kaks korda ööpäevas.

Kui annus jääb vahele, tuleb järgmine soovitatav annus sisse võtta järgmisel võtmiskorral. Kui annus jääb vahele, ei tohi patsient võtta lisaannust. Soovitatavat maksimaalset ööpäevast annust 300 mg ei tohi ületada.

Annuse kohandamine

Peale vajadusel kasutatava sümptomaatilise ravi, võib Nintedanib Accord'i kõrvaltoimete (vt lõigud 4.4 ja 4.8) ravi hõlmata ka annuse vähendamist ja ravi ajutist katkestamist, kuni spetsiifiline kõrvaltoime on taandunud sel määral, et raviga on võimalik jätkata. Ravi Nintedanib Accord'iga võib jätkata täisannuses (150 mg kaks korda ööpäevas täiskasvanud patsientidel) või vähendatud annuses (100 mg kaks korda ööpäevas täiskasvanud patsientidel). Kui täiskasvanud patsient ei talu annust 100 mg kaks korda ööpäevas, tuleb ravi Nintedanib Accord'iga lõpetada.

Kui kõhulahtisus, iiveldus ja/või oksendamine jätkuvad hoolimata asjakohasest toetavast ravist (sh antiemeetiline ravi), võib olla vaja annust vähendada või ravi katkestada. Ravi võib uuesti alustada vähendatud annusega (100 mg kaks korda ööpäevas täiskasvanud patsientidel) või täisannusega (150 mg korda ööpäevas täiskasvanud patsientidel). Juhul kui raske kõhulahtisus, iiveldus ja/või oksendamine püsivad sümptomaatilise ravist hoolimata, tuleb ravi Nintedanib Accord'iga lõpetada (vt lõik 4.4).

Kui ravi katkestati aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) võialaniini aminotransferaasi (ALAT) väärtuse suurenemise tõttu > 3 korda üle normi ülempiiri, võib pärast aminotransferaaside väärtuste alanemist ravi alguse tasemele ravi Nintedanib Accord'iga uuesti alustada vähendatud annusega (100 mg kaks korda ööpäevas täiskasvanud patsientidel), mida seejärel võib suurendada täisannuseni (150 mg kaks korda ööpäevas) (vt lõigud 4.4 ja 4.8 täiskasvanud patsientidel).

Spetsiifilised annuse vähendamise soovitused kõrvaltoimete raviks lastel vt tabel 1.

Lapsed ja noorukid vanuses 6...17 aastat

- Kliiniliselt oluliste progresseeruvate fibroosivate interstitsiaalsete kopsuhaiguste (ILD-d) ravi
- Süsteemse skleroosiga seotud interstitsiaalse kopsuhaiguse (SSc-ILD) ravi

Kasvu tuleb regulaarselt jälgida ja avatud epifüüsiga patsientidel on soovitatav hinnata epifüüsi kasvuplaadi muutusi luu iga-aastaste piltuuringutega. Kasvupeatuse või epifüüsi kasvuplaatide muutuse nähtudega patsientidel tuleb kaaluda ravi katkestamist (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Kuni hammaste lõpliku väljaarenemiseni tuleb vähemalt iga 6 kuu järel käia regulaarselt hambaid kontrollimas (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Nintedanib Accord'i soovitatav annus 6...17-aastastele lastele põhineb patsiendi kehakaalul ja seda manustatakse kaks korda ööpäevas ligikaudu 12-tunnise vahega (vt tabel 1). Ravi jooksul tuleb annust kohandada kehakaalu järgi.

Tabel 1. Nintedanib Accord'i soovitatavad annused ja vähendatud annused milligrammides (mg) kehakaalu järgi kilogrammides (kg) lastele vanuses 6...17 aastat

Kehakaalu vahemik	Nintedanib Accord'i annus	Nintedanib Accord'i vähendatud annus*
13,5** ...22,9 kg	50 mg (kaks 25 mg kapslit [#]) kaks korda ööpäevas	25 mg (üks 25 mg kapsel [#]) kaks korda ööpäevas
23,0...33,4 kg	75 mg (kolm 25 mg kapslit [#]) kaks korda ööpäevas	50 mg (kaks 25 mg kapslit [#]) kaks korda ööpäevas
33,5...57,4 kg	100 mg (üks 100 mg kapsel või neli 25 mg kapslit [#]) kaks korda ööpäevas	75 mg (kolm 25 mg kapslit [#]) kaks korda ööpäevas
57,5 kg ja rohkem	150 mg (üks 150 mg kapsel või kuus 25 mg kapslit [#]) kaks korda ööpäevas	100 mg (üks 100 mg kapsel või neli 25 mg kapslit [#]) kaks korda ööpäevas
* Vähendatud annus on soovitatav kerge maksakahjustusega (Childi-Pugh' staadium A) lastele ja noorukitele ning kõrvaltoimete ravimiseks lastel. Lisateave kõrvaltoimete ravi kohta vt eespool.		
** Kui kehakaal on alla 13,5 kg Kui patsiendi kehakaal langeb alla 13,5 kg, tuleb ravi katkestada.		

[#] Nintedanib Accord on saadaval ainult 100 mg ja 150 mg pehmekapslitena. Seetõttu ei ole võimalik Nintedanib Accord'i manustada lastele, kes vajavad väiksemat annust kui 100 mg. Kui vajalik on alternatiivne annus, tuleb kasutada teisi nintedaniibi sisaldavaid ravimeid.

Patsientide erirühmad

Eakad (≥ 65-aastased)

Eakatel patsientidel ei täheldatud üldisi erinevusi ohutuses ja efektiivsuses. Eakatel ei ole *a priori* annuse kohandamine vajalik. ≥ 75-aastastel patsientidel võib annuse vähendamise vajadus kõrvaltoimete ohjamiseks olla tõenäolisem (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Algannuse kohandamine kerge kuni mõõduka neerukahjustusega täiskasvanud patsientidel ega lastel ei ole vajalik. Raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) täiskasvanud patsientidel ega lastel ei ole nintedaniibi ohutust, efektiivsust ega farmakokineetikat uuritud.

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega (Childi-Pugh' staadium A) täiskasvanud patsientidel on Nintedanib Accord'i soovitatav annus 100 mg kaks korda ööpäevas, manustatuna ligikaudu 12-tunniste intervallidega. Kerge maksakahjustusega (Childi-Pugh' staadium A) lastel on soovitatav kasutada vähendatud algannust (vt tabel 1). Kerge maksakahjustusega (Childi-Pugh' staadium A) täiskasvanud patsientidel ja lastel tuleb kõrvaltoimete ravimiseks kaaluda ravi katkestamist või lõpetamist. Nintedaniibi ohutust ja efektiivsust Childi-Pugh' staadiumitega B ja C maksakahjustusega täiskasvanud patsientidel ega lastel ei ole uuritud. Mõõduka (Childi-Pugh' staadium B) ja raske (Childi-Pugh' staadium C) maksakahjustusega täiskasvanud patsientidel ega lastel ei ole ravi Nintedanib Accord'iga soovitatav (vt lõik 5.2).

Lapsed

Alla 6-aastastel lastel ei ole nintedaniibi ohutust ega efektiivsust uuritud. Seetõttu ei ole ravi nintedaniibiga soovitatav alla 6-aastastele lastele. Nintedaniibi kasutamist alla 13,5 kg kaaluvatel patsientidel ei ole uuritud ja seetõttu ei ole ravimi kasutamine selles populatsioonis soovitatav (vt lõik 5.1).

Manustamisviis

Nintedanib Accord on suukaudseks kasutamiseks. Kapslid tuleb sisse võtta koos toiduga ja alla neelata tervelt koos veega. Kapsleid ei tohi närida. Kapslit ei tohi avada ega purustada (vt lõik 6.6).

Nintedanib Accord'i kapsleid võib võtta koos väikese koguse (üks teelusikatäis) külma või toasooja pehme toiduga, nt õunapüree või šokolaadipudinguga, ning need tuleb kapsli terviklikkuse tagamiseks ilma närimata kohe alla neelata.

4.3 Vastunäidustused

- Rasedus (vt lõik 4.6).
- Ülitundlikkus nintedaniibi, maapähklite, soja või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Seedetrakti häired

Kõhulahtisus

Kliinilistes uuringutes oli kõhulahtisus kõige sagedamini teatatud seedetrakti kõrvaltoime (vt lõik 4.8). Enamikul patsientidest oli see kõrvaltoime kerge kuni mõõduka intensiivsusega ja esines esimese 3 ravikuu jooksul.

Turuletulekujärgselt on teatatud rasketest kõhulahtisuse juhtudest, mis lõppesid dehüdratsiooni ja elektrolüütide tasakaaluhäiretega. Patsiente tuleb alates esimestest nähtudest ravida küllaldase vedeliku ja kõhulahtisusevastaste ravimitega, näiteks loperamiidiga, ja vajalik võib olla annuse vähendamine või ravi katkestamine. Ravi nintedaniibiga võib jätkata vähendatud annusega või täisannusega (vt lõik 4.2). Raske kõhulahtisuse püsimisel, vaatamata sümptomaatilisele ravile, tuleb ravi nintedaniibiga lõpetada.

Iiveldus ja oksendamine

Iiveldus ja oksendamine olid sageli esinevad seedetrakti kõrvaltoimed (vt lõik 4.8). Enamikul patsientidest olid iiveldus ja oksendamine kerge kuni mõõduka intensiivsusega. Kliinilistes uuringutes tuli iivelduse tõttu ravi nintedaniibiga lõpetada kuni 2,1% patsientidest ja oksendamise tõttu tuli ravi nintedaniibiga lõpetada kuni 1,4% patsientidest.

Kui sümptomid püsivad vaatamata asjakohasele toetavale ravile (kaasa arvatud antiemeetiline ravi), võib olla vajalik annuse vähendamine või ravi katkestamine. Ravi võib jätkata vähendatud annusega või täisannusega (vt lõik 4.2 „Annuse kohandamine“). Raskete sümptomite püsimisel tuleb ravi nintedaniibiga lõpetada.

Maksafunktsioon

Nintedaniibi ohutust ja efektiivsust ei ole uuritud mõõduka (Childi-Pugh' staadium B) ja raske (Childi-Pugh' staadium C) maksakahjutusega patsientidel. Seega ei ole nendel patsientidel ravi nintedaniibiga soovitatav (vt lõik 4.2). Ekspositsiooni suurenemise tõttu võib kõrvaltoimete risk olla suurenenud kerge maksakahjutusega patsientidel (Childi-Pugh' staadium A). Kerge maksafunktsiooni

kahjustusega täiskasvanud patsiente (Childi-Pugh' staadium A) tuleb ravida nintedaniibi vähendatud annusega (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Ravi korral nintedaniibiga on täheldatud ravimist tingitud maksakahjustusi, sh raskeid, letaalse lõppega maksakahjustusi. Enamik maksaga seotud kõrvaltoimetest ilmneb esimese kolme ravikuu jooksul, seega tuleb maksa transaminaaside aktiivsust ja bilirubiini sisaldust kontrollida enne ravi alustamist nintedaniibiga ja esimese ravikuu jooksul. Seejärel tuleb patsiente regulaarselt jälgida järgmise kahe ravikuu jooksul ning seejärel perioodiliselt (näiteks patsiendi igal visiidil) või vastavalt kliinilisele vajadusele.

Maksaensüümide (ALAT, ASAT, vere aluseline fosfataas (*blood alkaline phosphatase*, ALP), gammaglutamüüli transferaas (GGT), vt lõik 4.8) ja bilirubiini väärtuste suurenemised olid enamikul juhtudel pärast annuse vähendamist või ravi katkestamist pöörduvad. Kui tuvastatakse transferaaside (ASAT või ALAT) aktiivsuse suurenemine > 3 korda üle normi ülempiiri, on soovitatav nintedaniibi annust vähendada või ravi katkestada ning patsienti tähelepanelikult jälgida. Kui transferaaside aktiivsus väheneb uuesti ravi alguse tasemele, võib ravi nintedaniibiga jätkata täisannusega või vähendatud annusega, mida seejärel võib uuesti suurendada täisannuseni (vt lõik 4.2 „Annuse kohandamine“). Kui maksafunktsiooni näitajate aktiivsuse suurenemist seostatakse maksakahjustuse kliiniliste nähtude või sümptomitega, näiteks ikterusega, tuleb ravi nintedaniibiga püsivalt lõpetada. Patsienti tuleb uurida maksaensüümide aktiivsuse suurenemise teiste põhjuste suhtes.

Väikese kehakaaluga (< 65 kg) täiskasvanud patsientidel, Aasia päritolu ja naissoost patsientidel on maksaensüümide aktiivsuse suurenemise risk suurem. Nintedaniibi ekspositsioon suurenes lineaarselt lähtuvalt patsiendi vanusest, mis võib suurendada ka maksaensüümide aktiivsuse suurenemise riski (vt lõik 5.2). Nende riskiteguritega patsiente soovitatakse tähelepanelikult jälgida.

Neerufunktsioon

Nintedaniibi kasutamisel on teatatud neerukahjustuse/-puudulikkuse juhtudest, mis mõnel juhul olid letaalse lõppega (vt lõik 4.8).

Patsiente tuleb nintedaniibiga ravi ajal jälgida, erilist tähelepanu tuleb pöörata patsientidele, kellel esinevad neerukahjustuse/-puudulikkuse riskitegurid. Neerukahjustuse/-puudulikkuse korral tuleb kaaluda ravi kohandamist (vt lõik 4.2 „Annuse kohandamine“).

Verejooks

Vaskulaarse endoteeli kasvufaktori retseptori (VEGFR, vascular endothelial growth factor receptor) inhibeerimist võib seostada veritsusrisi suurenemisega.

Kliinilistesse uuringutesse ei kaasatud patsiente, kellel oli teada veritsusrisk, sealhulgas veritsuste päriliku eelsoodumusega patsiendid või täisannuses antikoagulantravi saavad patsiendid.

Turuletulekujärgselt on teatatud mittetõsistest ja tõsistest veritsuse juhtudest, sh surmaga lõppenud juhtudest (nii patsientidel, kes said kui ka patsientidel, kes ei saanud samaaegselt hüübimisvastast ravi või teisi ravimeid, mis võivad veritsust põhjustada). Seega tohib neid patsiente ravida nintedaniibiga ainult siis, kui eeldatav kasu ületab võimaliku riski.

Arteriaalne trombemboolia

Kliinilistest uuringutest jäeti välja patsiendid, kellel oli hiljuti esinenud müokardiinfarkt või insult.

Täiskasvanud patsientidel tehtud kliinilistes uuringutes teatati arteriaalsest trombembooliast harva (uuringus INPULSIS 2,5% nintedaniibiga ravitud patsientidest võrreldes 0,7%-ga platseebot saanud patsientidest; uuringus INBUILD 0,9% nintedaniibiga ravitud patsientidest võrreldes 0,9%-ga platseebot saanud patsientidest; uuringus SENCIS 0,7% nintedaniibiga ravitud patsientidest võrreldes 0,7%-ga platseebot saanud patsientidest). Uuringutes INPULSIS oli müokardiinfarkti esinemissagedus nintedaniibiga ravitud rühmas suurem (1,6%) võrreldes platseeborühmaga (0,5%), samal ajal kui südame isheemiatõvele viitavate kõrvaltoimete osakaal oli nintedaniibi ja platseeborühmades ühetaoline. Uuringus INBUILD täheldati müokardiinfarkti harva: 0,9% nintedaniibiga ravitud rühma patsientidest ja 0,9% platseeborühma patsientidest. Uuringus SENCIS täheldati müokardiinfarkti platseeborühmas harva (0,7%) ja nintedaniibiga ravitud rühmas ei täheldatud.

Suurema kardiovaskulaarse riskiga patsientide, sealhulgas teadaoleva koronaararterite haigusega patsientide ravimisel tuleb olla ettevaatlik. Ägeda müokardiisheemia nähtude või sümptomitega patsientidel tuleb kaaluda ravi katkestamist.

Aneurüsmid ja arteridissektsioonid

VEGF-raja inhibiitorite kasutamine hüpertensiooniga või hüpertensioonita patsientidel võib soodustada aneurüsmide ja arteridissektsioonide teket. Enne nintedaniibi kasutamist tuleb riskiteguritega patsientidel (nt hüpertensioon või anamneesis aneurüsm) seda riski hoolikalt hinnata.

Venoosne trombemboolia

Kliinilistes uuringutes ei täheldatud nintedaniibiga ravitud patsientidel venoosse trombemboolia riski suurenemist. Lähtuvalt nintedaniibi toimemehhanismist võib patsientidel olla suurem trombembooliate tekkerisk.

Seedetrakti perforatsioonid ja isheemiline koliit

Täiskasvanud patsientidel tehtud kliinilistes uuringutes oli perforatsiooni esinemissagedus mõlema ravirühma patsientidel kuni 0,3%. Lähtuvalt nintedaniibi toimemehhanismist võib patsientidel olla suurem seedetrakti perforatsioonide tekkerisk. Turuletulekujärgselt on teatatud seedetrakti perforatsiooni ja isheemilise koliidi juhtudest, millest mõned olid letaalse lõppega. Eriline ettevaatus on vajalik varasema kõhuõõneoperatsiooniga, peptilise haavandi või divertikuloosi anamneesiga või samaaegselt kortikosteroidide või MSPVA-sid saavate patsientide ravimisel. Ravi nintedaniibiga tohib alustada mitte varem kui 4 nädalat pärast kõhuõõneoperatsiooni. Patsientidel, kellel tekib seedetrakti perforatsioon või isheemiline koliit, tuleb ravi nintedaniibiga püsivalt lõpetada. Erandkorras võib nintedaniibi manustamist uuesti alustada pärast isheemilise koliidi täielikku taandumist ja patsiendi seisundi ning muude riskitegurite hoolikat hindamist.

Nefrootilise raskusastmega proteiinuuria ja trombootiline mikroangiopaatia

Turuletulekujärgselt on teatatud väga vähestest nefrootilise raskusastmega proteiinuuria juhtudest kas koos neerufunktsiooni kahjustusega või ilma. Individuaalsete juhtude histoloogilised leiud vastasid glomerulaarsele mikroangiopaatialle kas koos neeruveeni trombidega või ilma. Pärast nintedaniibi manustamise lõpetamist on täheldatud sümptomite möödumist, mõnel juhul püsis proteiinuuria. Ravi katkestamist tuleb kaaluda patsientidel, kellel tekivad nefrootilise sündroomi nähud ja sümptomid.

VEGF-raja inhibiitoreid, sh üksikutel juhtudel nintedaniibi, on seostatud trombootilise mikroangiopaatiaga (TMA). Kui nintedaniibiga ravitaval patsiendil tuvastatakse TMA-ga seostatavad laboratoorsed või kliinilised leiud, tuleb ravi nintedaniibiga lõpetada ja teha põhjalik hindamine TMA suhtes.

Posterioorne pöörduv entsefalopaatia sündroom (PRES)

Turuletulekujärgselt on teatatud mõnest posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroomi (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES) juhust.

PRES on neuroloogiline häire (kinnitatakse magnetresonantstomograafia uuringuga), mis võib väljenduda peavalu, hüpertensiooni, nägemishäirete, krampihoogude, letargia, segasuse ja muude nägemis- ja neuroloogiliste häiretena ja võib lõppeda surmaga. PRES-ist on teatatud ka teiste VEGF i inhibiitorite kasutamisel.

PRES-i kahtluse korral tuleb nintedaniibiga ravi lõpetada. Nintedaniibiga ravi taasalustamine PRES-i anamneesiga patsientidel ei ole teada ja seda peab tegema arsti soovitusel.

Hüpertensioon

Nintedaniibi manustamine võib tõsta vererõhku. Süsteemset vererõhku tuleb mõõta regulaarselt ja kliinilise vajaduse korral.

Pulmonaalhüpertensioon

Andmed nintedaniibi kasutamise kohta pulmonaalhüpertensiooniga patsientidel on piiratud hulgal.

Raske pulmonaalhüpertensiooniga (südame minutimaht ≤ 2 l/min/m² või parenteraalne epoprostenooli/treprostiniili manustamine või äge parempoolne südamepuudulikkus) patsiente ei kaasatud uuringutesse INBUILD ja SENSICIS.

Raske pulmonaalhüpertensiooniga patsientidel ei tohi nintedaniibi kasutada. Kerge kuni mõõduka pulmonaalhüpertensiooniga patsiente soovitatakse tähelepanelikult jälgida.

Haavaparanemishäired

Kliinilistes uuringutes ei täheldatud haava paranemise häirete esinemissageduse suurenemist.

Toimemehhanismile tuginedes võib nintedaniib takistada haava paranemist. Spetsiifilisi uuringuid nintedaniibi toime kohta haavaparanemisele ei ole tehtud. Ravi nintedaniibiga tuleb seega alustada või – perioperatiivse katkestamise korral – jätkata ainult siis, kui haav on kliinilise hinnangu kohaselt küllaldaselt paranenud.

Manustamine koos pirfenidooniga

Spetsiifilises farmakokineetika uuringus uuriti nintedaniibi ja pirifenidooni samaaegset kasutamist IPF-iga patsientidel. Selle tulemuste põhjal puuduvad tõendid olulise farmakokineetilise koostoime kohta nintedaniibi ja pirifenidooni koosmanustamisel (vt lõik 5.2). Võttes arvesse mõlema ravimpreparaadi ohutusprofiilide sarnasust, võib eeldada aditiivsete kõrvaltoimete, sh seedetrakti ja maksaga seotud kõrvaltoimete, teket. Samaaegse pirfenidooniga ravi kasu/riski suhe ei ole tõestatud.

Toime QT-intervallile

Nintedaniibi kliiniliste uuringute programmis QT-intervalli pikenemist ei täheldatud (lõik 5.1). Kuna mõned teised türosiini kinaasi inhibiitorid avaldavad teadaolevalt toimet QT-intervallile, tuleb olla ettevaatlik nintedaniibi manustamisel QTc-intervalli pikenemise riskiga patsientidele.

Allergilised reaktsioonid

Sojatooted põhjustavad sojaallergiaga patsientidel allergilisi reaktsioone, sealhulgas rasket anafülaksiat (vt lõik 4.3). Teadaoleva maapähklivalgu allergiaga patsientidel on suurem risk rasketeks reaktsioonideks sojatoodete suhtes.

Lapsed

Andmed nintedaniibi kasutamise kohta lastel piirduvad fibroseerivate interstitsiaalsete kopsuhaigustega patsientide väikesest alarühmast saadud andmetega (vt lõik 5.1). See alaraühm ei hõlma kõiki lastel fibroseerivate interstitsiaalsete kopsuhaigustega seostatavaid etioloogiaid.

Võrreldes täiskasvanutega on laste puhul ravist saadava kasu suurus ebaselgem.

Täiskasvanud patsientide jaoks eespool loetletud ettevaatusabinõusid tuleb järgida ka laste puhul.

Spetsiifilised annuse vähendamise soovitused lastel vt tabel 1.

Eripärad lastel on üksikasjalikult kirjeldatud allpool.

Luude areng ja kasv

Prekliinilistes uuringutes täheldati epifüüsi kasvuplaadi pöörduvaid muutusi (vt lõik 5.3). Laste kliinilises uuringus ei täheldatud nintedaniibiga ravi ajal kasvu olulist aeglustumist. Samas puuduvad pikaajalised ohutusandmed laste kohta.

Kasvu tuleb regulaarselt jälgida ja avatud epifüüsiga patsientidel on soovitatav hinnata epifüüsi kasvuplaadi muutusi luu iga-aastaste piltuuringutega. Kasvupeatuse või epifüüsi kasvuplaadide muutuse nähtudega patsientidel tuleb kaaluda ravi katkestamist.

Hammaste arenguhäired

Prekliinilistes uuringutes täheldati hammaste arenguhäireid (vt lõik 5.3). Laste kliinilises uuringus hammaste arenguhäirete risk kinnitust ei leidnud.

Ettevaatusabinõuna tuleb suuõõnt/hambaid kontrollida regulaarselt vähemalt iga 6 kuu järel, kuni hambad on lõplikult välja arenenud.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

P-glükoproteiin (P-gp)

Nintedaniib on P-gp substraat (vt lõik 5.2). Spetsiaalses ravimi koostoimete uuringus suurendas tugeva P-gp inhibiitori ketokonasooli samaaegne manustamine nintedaniibi ekspositsiooni AUC alusel 1,61 korda ja C_{max} alusel 1,83 korda. Tugeva P-gp indutseerija rifampitsiiniga tehtud ravimite koostoimete uuringus vähendas nintedaniibi manustamine koos rifampitsiiniga nintedaniibi ekspositsiooni AUC alusel 50,3% ja C_{max} alusel 60,3% võrreldes ainult nintedaniibi manustamisega. Nintedaniibiga koosmanustamisel võivad tugevad P-gp inhibiitorid (nt ketokonasool, erütromütsiin või tsüklosporiin) suurendada nintedaniibi plasmakontsentratsiooni. Sellistel juhtudel tuleb patsienti tähelepanelikult jälgida nintedaniibi taluvuse osas. Kõrvaltoimete raviks võib olla vajalik nintedaniibiga ravi katkestamine, annuse vähendamine või ravi lõpetamine (vt lõik 4.2).

Tugevad P-gp indutseerijad (nt rifampitsiin, karbamasepiin, fenütoiin ja naistepuna) võivad vähendada nintedaniibi plasmakontsentratsiooni. Kaaluma peab koosmanustamiseks sellise ravimi valimist, millel P-gp indutseerimise võime puudub või on minimaalne.

Tsütokroomi (CYP) ensüümid

Ainult väike osa nintedaniibi biotransformatsioonist toimus CYP ainevahetusradade kaudu. Nintedaniib ja selle metaboliidid, vaba happefragment BIBF 1202 ja selle glükuroniid BIBF 1202-glükuroniid, ei pärssinud ega indutseerinud prekliinilistes uuringutes CYP-ensüüme (vt lõik 5.2). Seega peetakse CYP-metabolismil põhinevat ravimite koostoimet nintedaniibiga vähe tõenäoliseks.

Manustamine koos teiste ravimitega

Nintedaniibi manustamine koos suukaudsete hormonaalsete rasestumisvastaste vahenditega ei muutnud olulisel määral suukaudsete hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite farmakokineetikat (vt lõik 5.2).

Nintedaniibi manustamine koos bosentaaniga ei muutnud nintedaniibi farmakokineetikat (vt lõik 5.2).

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised / kontratseptsioon

Nintedaniib võib inimestel põhjustada kahjulikku toimet lootele (vt lõik 5.3). Rasestumisvõimelistel naistel tuleb soovitada vältida rasestumist nintedaniibiga ravi ajal ja kasutada väga efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ravi alguses, selle ajal ja vähemalt 3 kuud pärast nintedaniibi viimase annuse võtmist. Nintedaniib ei mõjuta olulisel määral etinüülöstradiooli ja levonorgestreeli plasmakontsentratsiooni (vt lõik 5.2). Suukaudsete hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsust võivad häirida oksendamine ja/või kõhulahtisus või muud seisundid, mille puhul imendumine võib olla häiritud. Naistel, kes kasutavad suukaudseid hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid ja kellel esineb selliseid seisundeid, tuleb soovitada kasutada alternatiivset väga efektiivset rasestumisvastast vahendit.

Rasedus

Nintedaniibi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad, kuid selle toimeainega tehtud prekliinilised loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Kuna nintedaniib võib ka inimestel lootekahjustusi põhjustada, ei tohi seda raseduse ajal kasutada (vt lõik 4.3) ja rasedustest tuleb teha enne ravi alustamist nintedaniibiga ja vajaduse korral ravi ajal.

Naispatsientidele tuleb soovitada, et nad teavitaksid oma arsti või apteekrit, kui nad nintedaniibiga ravi ajal rasestuvad.

Kui patsient rasestub nintedaniibiga ravi ajal, tuleb ravi katkestada ja patsienti tuleb teavitada potentsiaalsest riskist lootele.

Imetamine

Andmed nintedaniibi ja selle metaboliitide eritamise kohta inimese rinnapiima puuduvad. Prekliinilised uuringud näitasid, et imetavate rottide piima eritati väike osa nintedaniibi ja selle metaboliite ($\leq 0,5\%$ manustatud annusest). Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Rinnaga toitmine tuleb lõpetada nintedaniibiga ravi ajal.

Fertiilsus

Prekliiniliste andmete alusel puuduvad tõendid meeste fertiilsuse kahjustuste kohta (vt lõik 5.3). Subkroonilise ja kroonilise toksilisuse uuringutes ei leitud tõendeid emaste rottide viljakuse kahjustamise kohta sellise süsteemse ekspositsiooni juures, mis on võrreldav inimestele soovitatava maksimaalse annusega 150 mg kaks korda ööpäevas (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Nintedaniib mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Patsientidel tuleb soovitada nintedaniibiga ravi ajal olla autojuhtimise või masinate käsitlemise ajal ettevaatlik.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt kuulusid nintedaniibi kasutamisega seoses kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimete hulka muuhulgas kõhulahtisus, iiveldus ja oksendamine, kõhuvalu, söögiisu vähenemine, kehakaalu langus ja maksaensüümide aktiivsuse suurenemine.

Teave valitud kõrvaltoimete ravimise kohta vt lõik 4.4.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 2 on esitatud kokkuvõtte kõrvaltoimetest MedDRA organsüsteemi klasside ja esinemissageduste kategooriate kaupa järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 2: Kõrvaltoimete kokkuvõtte esinemissageduse kategooria järgi.

Esinemissagedus			
Organsüsteemi klass eelistermin	Idiopaatiline kopsufibroos	Progresseeruva fenotüübiga teised kroonilised fibroseerivad interstitsiaalsed kopsuhaigused (<i>interstitial lung diseases, ILD</i>)	Süsteemse skleroosiga seotud interstitsiaalne kopsuhaigus
Vere ja lümfisüsteemi häired			
Trombotsütopeenia	aeg-ajalt	aeg-ajalt	aeg-ajalt
Ainevahetus- ja toitumishäired			
Kehakaalu langus	sage	sage	sage
Söögiisu vähenemine	sage	väga sage	sage
Dehüdratsioon	aeg-ajalt	aeg-ajalt	teadmata

Närvisüsteemi häired			
Peavalu	sage	sage	sage
Posterioorne pöörduv entsefalopaatia sündroom	teadmata	teadmata	teadmata
Südame häired			
Müokardiinfarkt	aeg-ajalt	aeg-ajalt	teadmata
Vaskulaarsed häired			
Verejooks (vt lõik 4.4)	sage	sage	sage
Hüpertensioon	aeg-ajalt	sage	sage
Aneurüsmid ja arteri-dissektatsioonid	teadmata	teadmata	teadmata
Seedetrakti häired			
Kõhulahtisus	väga sage	väga sage	väga sage
Iiveldus	väga sage	väga sage	väga sage
Kõhuvalu	väga sage	väga sage	väga sage
Oksendamine	sage	väga sage	väga sage
Pankreatiit	aeg-ajalt	aeg-ajalt	teadmata
Koliit	aeg-ajalt	aeg-ajalt	aeg-ajalt
Maksa ja sapiteede häired			
Ravimitest tingitud maksakahjustus	aeg-ajalt	sage	aeg-ajalt
Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine	väga sage	väga sage	väga sage
Alaniini aminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse suurenemine	sage	väga sage	sage
Aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse suurenemine	sage	sage	sage
Gammaglutamüültransferaasi (GGT) aktiivsuse suurenemine	sage	sage	sage
Hüperbilirubineemia	aeg-ajalt	aeg-ajalt	teadmata
Vere aluselise fosfataasi (ALP) aktiivsuse suurenemine	aeg-ajalt	sage	sage
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			
Lööve	sage	sage	aeg-ajalt
Pruritus	aeg-ajalt	aeg-ajalt	aeg-ajalt
Alopeetsia	aeg-ajalt	aeg-ajalt	teadmata
Neerude ja kuseteede häired			
Neerupuudulikkus (vt lõik 4.4)	teadmata	teadmata	aeg-ajalt
Proteinuuria	aeg-ajalt	aeg-ajalt	teadmata

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kõhulahtisus

Kliinilistes uuringutes (vt lõik 5.1) oli kõhulahtisus kõige sagedamini teatatud seedetraktiga seotud kõrvaltoime. Enamikul patsientidest esines see kõrvaltoime kerge kuni mõõduka intensiivsusega. Enam kui 2/3 kõhulahtisusega patsientidest teatas kõhulahtisuse tekkest juba esimese kolme ravikuu jooksul. Enamikul patsientidest oli võimalik sümptomeid leevendada kõhulahtisusevastase ravi, annuse vähendamise või ravi katkestamisega (vt lõik 4.4). Tabelis 3 on esitatud kokkuvõtte kliinilistes uuringutes teatatud kõhulahtisuse juhtudest.

Tabel 3: Kõhulahtisus kliinilistes uuringutes 52 nädala jooksul

	INPULSIS		INBUILD		SENSCIS	
	Platseebo	Nintedaniib	Platseebo	Nintedaniib	Platseebo	Nintedaniib
Kõhulahtisus	18,4%	62,4%	23,9%	66,9%	31,6%	75,7%
Raske kõhulahtisus	0,5%	3,3%	0,9%	2,4%	1,0%	4,2%
Kõhulahtisus, mille tagajärjel nintedaniibi annust vähendada	0%	10,7%	0,9%	16,0%	1,0%	22,2%
Kõhulahtisus, mille tagajärjel nintedaniibi manustamine lõpetada	0,2%	4,4%	0,3%	5,7%	0,3%	6,9%

Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine

INPULSIS-uuringutes teatati maksaensüümide aktiivsuse suurenemisest (vt lõik 4.4) 13,6% nintedaniibiga ravitud patsientidest võrreldes 2,6% platseeboga ravitud patsientidest. Uuringus INBUILD teatati maksaensüümide aktiivsuse suurenemisest 22,6% nintedaniibiga ravitud patsientidest võrreldes 5,7% platseeboga ravitud patsientidest. Uuringus SENSCIS teatati maksaensüümide aktiivsuse suurenemisest 13,2% nintedaniibiga ravitud patsientidest võrreldes 3,1% platseeboga ravitud patsientidest. Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine oli pöörduv ega olnud seotud kliiniliselt väljendunud maksahaigusega.

Lisateavet patsientide erirühmade, kõhulahtisuse ja maksaensüümide aktiivsuse suurenemise puhul soovitatavate abinõude ja annuse kohandamise kohta lugege lisaks vastavalt lõikudest 4.4 ja 4.2.

Veritsus

Kliinilistes uuringutes oli veritsuse esinemissagedus nintedaniibiga ravitud patsientidel veidi suurem või esinemissagedused olid ravirühmades sarnased (uuringus INPULSIS 10,3% nintedaniibiga ravitud patsientidest võrreldes 7,8%-ga platseebot saanud patsientidest; uuringus INBUILD 11,1% nintedaniibiga ravitud patsientidest võrreldes 12,7%-ga platseebot saanud patsientidest; uuringus SENSCIS 11,1% nintedaniibiga ravitud patsientidest võrreldes 8,3%-ga platseebot saanud patsientidest). Veritsuse korral teatati kõige sagedamini mittetõsisest ninaverejooksust. Tõsisest veritsusest teatati kahes ravirühmas harva (uuringus INPULSIS 1,3% nintedaniibiga ravitud patsientidest võrreldes 1,4%-ga platseebot saanud patsientidest; uuringus INBUILD 0,9% nintedaniibiga ravitud patsientidest võrreldes 1,5%-ga platseebot saanud patsientidest; uuringus SENSCIS 1,4% nintedaniibiga ravitud patsientidest võrreldes 0,7%-ga platseebot saanud patsientidest). Turuletulekujärgselt teatatud veritsused hõlmavad muu hulgas seedetrakti, respiratoorse süsteemi ja kesknärvisüsteemi veritsusi. Kõige sagedamini esineb veritsust seedetraktis (vt lõik 4.4).

Proteинуuria

Kliinilistes uuringutes oli proteинуuria esinemissagedus väike ja ravirühmades sarnane (uuringus INPULSIS 0,8% nintedaniibiga ravitud patsientidest võrreldes 0,5%-ga platseebot saanud patsientidest; uuringus INBUILD 1,5% nintedaniibiga ravitud patsientidest võrreldes 1,8%-ga platseebot saanud patsientidest; uuringus SENSCIS 1,0% nintedaniibiga ravitud patsientidest võrreldes 0,0%-ga platseebot saanud patsientidest). Kliinilistes uuringutes ei ole nefrootilisest sündroomist teatatud. Turuletulekujärgselt on teatatud väga vähestest nefrootilise raskusastmega proteинуuria juhtudest kas koos neerufunktsiooni kahjustusega või ilma. Individuaalsete juhtude histoloogilised leiud vastasid glomerulaarsele mikroangiopaatialle kas koos neeruveeni trombidega või ilma. Pärast nintedaniibi manustamise lõpetamist on täheldatud sümptomite möödumist, mõnel juhul püsis proteинуuria. Ravi katkestamist tuleb kaaluda patsientidel, kellel tekivad nefrootilise sündroomi nähud ja sümptomid (vt lõik 4.4).

Lapsed

Nintedaniibi ohutusandmed lastel on piiratud.

Randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrollitud uuringus, mis kestis 24 nädalat, raviti kokku 39 patsienti vanuses 6...17 aastat, millele järgnes erineva kestusega avatud ravi nintedaniibiga (vt lõik 5.1). Kooskõlas ohutusprofiiliga, mida täheldati täiskasvanud patsientidel, kellel on IPF, teised kroonilised fibroossed ILD-d koos progresseeruva fenotüübiga ja SSc-ILD, olid nintedaniibi kasutamisel platseebokontrolliga perioodil kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed kõhulahtisus (38,5%), oksendamine (26,9%), iiveldus (19,2%), kõhuvalu (19,2%) ja peavalu (11,5%).

Nintedaniibi kasutamisel platseebo-kontrollitud perioodil teatatud maksa- ja sapiteede häired olid maksakahjustus (3,8%) ja maksafunktsiooni näitajate tõus (3,8%). Piiratud andmete tõttu ei ole kindel, kas ravimite põhjustatud maksakahjustuse risk on lastel samasugune kui täiskasvanutel (vt lõik 4.4).

Prekliiniliste leidude põhjal jälgiti pediaatrilises kliinilises uuringus potentsiaalsete riskidena luude, kasvu ja hammaste arengut (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.3).

Ravist tingitud epifüüsiplaadi patoloogilise leiuga patsientide osakaal oli 24. nädalal ravirühmades sarnane (mõlemas ravirühmas 7,7%). Kuni 52. nädalani oli patoloogiliste leidudega patsientide osakaal nintedaniibi/nintedaniibi rühmas 11,5% ja platseebo/nintedaniibi rühmas 15,4%.

Nende patsientide osakaal, kellel tuvastati hambaarsti läbivaatusel või piltuuringul ravist tingitud patoloogilised leiud, oli 24. nädalal nintedaniibi rühmas 46,2% ja platseeborühmas 38,5%. Kuni 52. nädalani oli patoloogiliste leidudega patsientide osakaal nintedaniibi/nintedaniibi rühmas 50,0% ja platseebo/nintedaniibi rühmas 46,2%.

Pikaajalised ohutusandmed pediaatriliste patsientide kohta puuduvad. Võimalik mõju kasvule, hammaste arengule, puberteedile ja maksakahjustuse riskile on ebaselge.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Nintedaniibi üleannustamise vastu puudub spetsiifiline antidoot või ravi. Onkoloogilise raviprogrammi raames said kaks patsienti kuni kaheksa päeva jooksul üleannusena maksimaalselt 600 mg kaks korda ööpäevas. Täheldatud kõrvaltoimed ühtisid nintedaniibi teadaoleva ohutusprofiiliga, s.t esinesid maksaensüümide aktiivsuse suurenemine ja seedetrakti sümptomid. Mõlemad patsiendid taastusid nendest kõrvaltoimetest. INPULSIS-uuringutes oli ühe patsiendi ekspositsioon juhuslikult 600 mg ööpäevas kokku 21 päeva jooksul. Esines mitteraske kõrvaltoime (nasofarüngiit), mis lahenes ebaõige annustamisperioodi jooksul. Teisi teatatud kõrvaltoimeid selle perioodi jooksul ei tekkinud. Üleannustamise korral tuleb ravi katkestada ja vajadusest lähtuvalt kasutada üldisi toetavaid abinõusid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised kasvajakavastased ained, proteiini kinaasi inhibiitorid, ATC-kood: L01EX09.

Toimemehhanism

Nintedaniib on väikesemolekuliline türosiinkinaasi inhibiitor, toimides muuhulgas trombotsüütidest pärineva kasvufaktori retseptoritesse (PDGFR) alfa ja beeta ja fibroblastide kasvufaktori

retseptoritesse (FGFR) 1-3 ja VEGFR 1-3. Peale selle inhibeerib nintedaniib Lck (lümfootsüdispetsiifilist valgu türosiinkinaasi), Lyn (valgu türosiinkinaasi lyn) ja Src (pro-onkogeeni valgu türosiinkinaasi src) ja CSF1R (*colony stimulating factor 1 receptor*, kolooniat stimuleeriva faktori 1 retseptori) kinaase. Nintedaniib seondub konkureerivalt nende kinaaside adenosiintrifosfaadi (ATP-d) seondumiskohaga ja blokeerib rakusisesed signaalikaskaadid, mille osalemist fibrootilise koe remodelleerimise patogeneesis on täheldatud interstitsiaalsete kopsuhaiguste korral.

Farmakodünaamilised toimed

Inimrakkudega tehtud *in vitro* uuringutes on nintedaniib inhibeerinud neid protsesse, mis oletatavasti osalevad fibrootilise patogeneesi käivitamisel, profibrootiliste mediaatorite vabastamisel perifeerse vere monotsüütidest ja makrofaagide polariseerimisel alternatiivselt aktiveeritud makrofaagideks. Nintedaniib inhibeerib elundite fibroosi põhiprotsesse, fibroplastide proliferatsiooni ja migratsiooni ning transformeerumist aktiivseks müofibroblasti fenotüübiks, ja rakuvälise maatriksi sekretsiooni. Loomkatsetes on nintedaniibil olnud IPF, SSc/SSc-ILD, reumatoidartriidiga seostatud (RA)-ILD ja teiste elundite fibroosi mitmetes mudelites põletikuvastane toime ja kopsudes, nahal, südames, neerudes ja maksas fibroosivastane toime. Samuti avaldas nintedaniib mõju vaskulaarsele aktiivsusele. Ravim vähendas vaskulaarsete silelihasrakkude proliferatsiooni, kopsuveresoonte seinte paksust ja ummistunud kopsuveresoonte osakaalu, seeläbi vähendades naha mikrovaskulaarsete endoteelirakkude apoptoosi ja nõrgendades pulmonaalset vaskulaarset remodelleerumist.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Idiopaatiline kopsufibroos (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)

Nintedaniibi kliinilist efektiivsust on IPF-iga patsientidel uuritud kahes identse ülesehitusega III faasi topeltpimedas randomiseeritud platseebokontrolliga uuringus (INPULSIS-1 (1199,32) ja INPULSIS-2 (1199,34)). Uuringutest jäeti välja patsiendid, kelle FVC algväärtus oli < 50% eeldatavast või kelle süsinikmonoksiidi diffusioonikapatsiteedi näitaja (hemoglobiini suhtes korrigeeritud DLCO) algväärtus oli < 30% eeldatavast. Patsiendid randomiseeriti suhtes 3 : 2 kahte rühma: kas 52 nädalat kestev ravi 150 mg nintedaniibiga kaks korda ööpäevas või platseeboga kaks korda ööpäevas.

Esmane tulemusnäitaja oli forsseeritud vitaalkapatsiteedi (FVC) vähenemise määr aastas. Peamised teisesed tulemusnäitajad olid Saint George'i hingamisküsimustiku (SGRQ, *Saint George's Respiratory Questionnaire*) koguskoori muutus 52. nädalal võrreldes algväärtusega ja aeg esimese akuutse IPF-i ägenemiseni.

FVC vähenemise määr aastas

FVC (milliliitrites) vähenemise määr aastas oli nintedaniibi saanud patsientidel oluliselt väiksem kui platseebot saanud patsientidel. Ravitoime oli ühesugune mõlemas uuringus. Uuringutulemused eraldi ja koondandmetena vt tabel 4.

Tabel 4: FVC (ml) vähenemise määr aastas INPULSIS-1 ja INPULSIS-2 uuringutes ning uuringute koondandmed ravitud patsientidel.

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 ja INPULSIS-2 koondandmed	
	Platseebo	Nintedaniib 150 mg kaks korda ööpäevas	Platseebo	Nintedaniib 150 mg kaks korda ööpäevas	Platseebo	Nintedaniib 150 mg kaks korda ööpäevas
Analüüsitud patsientide arv	204	309	219	329	423	638
Vähenemise määr ¹ (SE) 52 nädala jooksul	-239,9 (18,71)	-114,7 (15,33)	-207,3 (19,31)	-113,6 (15,73)	-223,5 (13,45)	-113,6 (10,98)

Võrdlus platseeboga						
Erinevus ¹		125,3		93,7		109,9
95% CI		(77,7; 172,8)		(44,8; 142,7)		(75,9; 144,0)
p-väärtus		< 0,0001		0,0002		< 0,0001

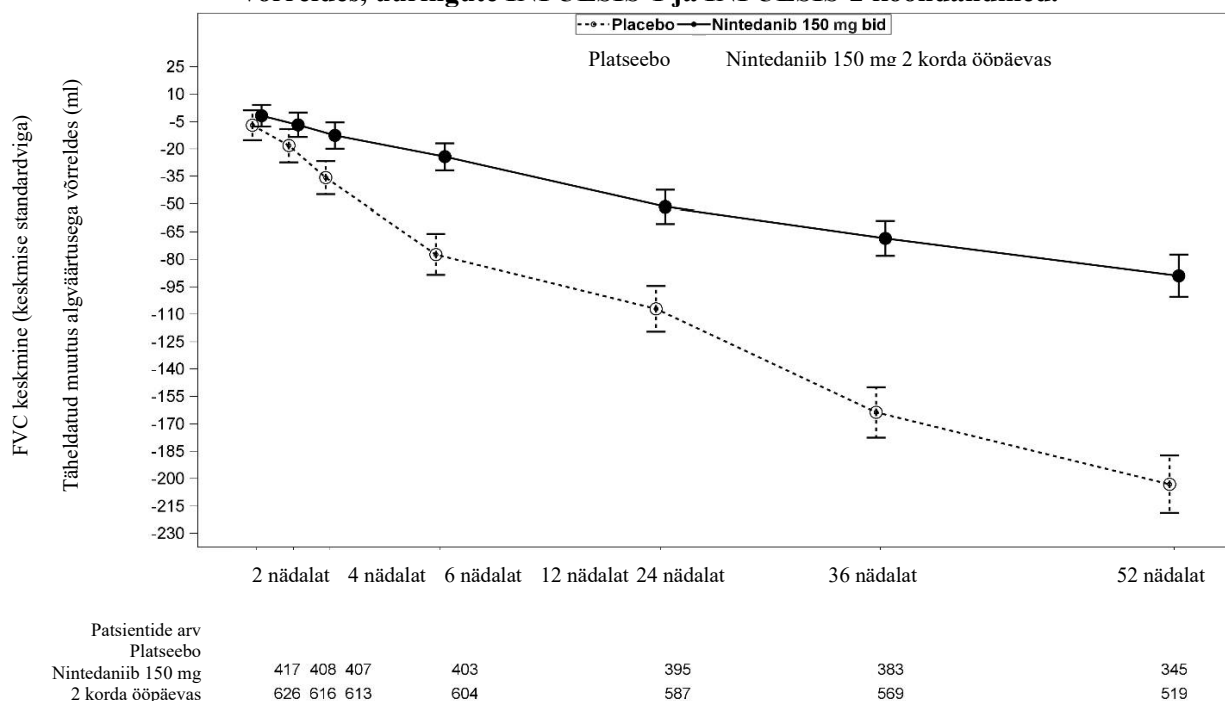
¹ Hinnatud juhusliku koefitsiendi regressioonimudeli põhjal.

CI (*confidence interval*): usaldusvahemik

Tundlikkuse analüüsis, milles eeldati, et 52. nädalal puuduolevate andmetega patsientidel oli FVC vähenemine pärast viimast täheldatud väärtust sama nagu kõigil platseeborühma patsientidel, oli näitajate vähenemise iga-aastane kohandatud erinevus nintedaniibi ja platseeborühmade vahel INPULSIS-1 uuringus 113,9 ml aastas (95% CI 69,2; 158,5) ja INPULSIS-2 uuringus 83,3 ml aastas (95% CI 37,6; 129,0).

Muutuste kulg algväärtusega võrreldes on esitatud mõlema ravirühma kohta uuringute INPULSIS-1 ja INPULSIS-2 koondanalüüsi alusel joonisel 1.

Joonis 1: Keskmine (SEM) täheldatud FVC muutus (ml) aja jooksul algväärtusega võrreldes, uuringute INPULSIS-1 ja INPULSIS-2 koondandmed.



FVC osas reageerijate analüüs

Mõlemas INPULSIS-uuringus oli FVC osas reageerijate – määratletud kui patsiendid, kellel eeldatava FVC % väärtuse absoluutne vähenemine ei olnud suurem kui 5% (läviväärtus, mis näitab IPF-ist tingitud suremusrisi suurenemist) – osakaal oli nintedaniibi rühmas oluliselt suurem kui platseeborühmas. Sarnaseid tulemusi täheldati ka analüüsides, milles kasutati konservatiivset, 10%-list läviväärtust. Uuringutulemused eraldi ja koondandmetena vt tabel 5.

Tabel 5: FVC osas reageerijate osakaal 52. nädalal uuringutes INPULSIS-1 ja INPULSIS-2 ja koondandmete alusel – ravitud patsiendid

	INPULSIS-1	INPULSIS-2	INPULSIS-1 ja INPULSIS-2 koondandmed

	Platseebo	Nintedaniib 150 mg kaks korda ööpäevas	Platseebo	Nintedaniib 150 mg kaks korda ööpäevas	Platseebo	Nintedaniib 150 mg kaks korda ööpäevas
Analüüsitud patsientide arv	204	309	219	329	423	638
5% lüviväärtus						
FVC osas reageerijate arv (%) ¹	78 (38,2)	163 (52,8)	86 (39,3)	175 (53,2)	164 (38,8)	338 (53,0)
Võrdlus platseeboga						
Šansside suhe		1,85		1,79		1,84
95% CI		(1,28; 2,66)		(1,26; 2,55)		(1,43; 2,36)
p-väärtus ²		0,0010		0,0011		< 0,0001
10% lüviväärtus						
FVC osas reageerijate arv (%) ¹	116 (56,9)	218 (70,6)	140 (63,9)	229 (69,6)	256 (60,5)	447 (70,1)
Võrdlus platseeboga						
Šansside suhe		1,91		1,29		1,58
95% CI		(1,32; 2,79)		(0,89; 1,86)		(1,21; 2,05)
p-väärtus ²		0,0007		0,1833		0,0007

¹ Reageerivad patsiendid on need, kellel ei olnud FVC absoluutne vähenemine rohkem kui 5% või rohkem kui 10% eeldatavast FVC % väärtusest, sõltuvalt kasutatavast lävest; hindamiseks kasutati FVC väärtust 52. nädalal.

² Tugineb logistilisel regressioonil.

Aeg progressioonini (eeldatava FVC % absoluutne vähenemine $\geq$ 10% või surm)

Mõlemas INPULSIS uuringus oli progressiooni risk statistiliselt oluliselt väiksem nintedaniibiga ravitud patsientidel võrreldes platseeboga. Koondanalüüsis oli HR 0,60, mis näitab 40% progressiooniriski vähenemist nintedaniibiga ravitud patsientidel võrreldes platseeboga.

Tabel 6: Eeldatava FVC $\geq$ 10% absoluutse vähenemise või surmajuhtumite esinemissagedus 52 nädala jooksul ja aeg progressioonini uuringutes INPULSIS-1 ja INPULSIS-2 ja nende uuringute koondandmed – ravitud patsiendid

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 ja INPULSIS-2 koondandmed	
	Platseebo	Nintedaniib 150 mg kaks korda ööpäevas	Platseebo	Nintedaniib 150 mg kaks korda ööpäevas	Platseebo	Nintedaniib 150 mg kaks korda ööpäevas
Ohustatud patsientide arv	204	309	219	329	423	638
Haigusnähtudega patsiendid, N (%)	83 (40,7)	75 (24,3)	92 (42,0)	98 (29,8)	175 (41,4)	173 (27,1)
Võrdlus platseeboga ¹						
p-väärtus ²		0,0001		0,0054		< 0,0001
Riskitiheduste suhe ³		0,53		0,67		0,60
95% CI		(0,39; 0,72)		(0,51; 0,89)		(0,49; 0,74)

¹ Tugineb kuni 372 päeva jooksul kogutud andmetel (52 nädalat +/-7 päeva).

² Tugineb logaritmilisel astaktestil.

³ Tugineb Coxi regressioonimudelil.

SGRQ koguskoori muutus 52. nädalal algväärtusega võrreldes

INPULSIS-uuringute koondanalüüsi alusel oli ravieelne SGRQ skoor nintedaniibi rühmas 39,51 ja platseeborühmas 39,58. Ravieelse SGRQ koguskoori suurenemine 52. nädalal nintedaniibi rühmas (3,53) väiksem kui platseeborühmas (4,96) ning ravirühmadevaheline erinevus oli -1,43 (95% CI: -3,09, 0,23; $p = 0,0923$). Üldiselt oli nintedaniibi SGRQ koguskoori alusel mõõdetud toime tervisega seotud elukvaliteedile tagasihoidlik, näidates platseeboga võrreldes väiksemat haiguse halvenemist.

Aeg esimese akuutse IPF-i ägenemiseni

INPULSIS-uuringute koondanalüüsi alusel täheldati nintedaniibi rühmas väiksemat esimese akuutse ägenemise riski võrreldes platseeboga. Uuringutulemused eraldi ja koondandmetena vt tabel 7.

Tabel 7: Akuutse IPF-i ägenemise esinemissagedus 52 nädala jooksul ja aeg esimese ägenemiseni, tuginedes uurija poolt teatatud kõrvaltoimetele uuringutes INPULSIS-1 ja INPULSIS-2 ja koondandmetele – ravitud patsiendid

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 ja INPULSIS-2 koondandmed	
	Platseebo	Nintedaniib 150 mg kaks korda ööpäevas	Platseebo	Nintedaniib 150 mg kaks korda ööpäevas	Platseebo	Nintedaniib 150 mg kaks korda ööpäevas
Ohustatud patsientide arv	204	309	219	329	423	638
Haigusnähtudega patsiendid, N (%)	11 (5,4)	19 (6,1)	21 (9,6)	12 (3,6)	32 (7,6)	31 (4,9)
Võrdlus platseeboga ¹						
p-väärtus ²		0,6728		0,0050		0,0823
Riskitiheduste suhe ³		1,15		0,38		0,64
95% CI		(0,54; 2,42)		(0,19; 0,77)		(0,39; 1,05)

¹ Tugineb kuni 372 päeva jooksul kogutud andmetel (52 nädalat +/-7 päeva).

² Tugineb logaritmilisel astaktestil.

³ Tugineb Coxi regressioonimudelil.

Eelnevalt määratletud tundlikkusanalüüsides oli vähemalt 1 kontrollitud, 52 nädala jooksul esinenud ägenemisega patsientidel esinenud ägenemise esinemissagedus nintedaniibi rühmas (1,9% patsientidest) väiksem kui platseeborühmas (5,7% patsientidest). Kontrollitud ägenemiste tekkeni kulunud aja analüüsimisel koondandmete alusel saadi tulemuseks riskisuhe (HR) 0,32 (95% CI 0,16, 0,65; $p = 0,0010$).

Elulemuse analüüs

INPULSIS-uuringute elulemuse andmete eelnevalt määratletud koondanalüüsi alusel oli üldine suremus 52 nädala jooksul nintedaniibi rühmas (5,5% patsientidest) väiksem kui platseeborühmas (7,8% patsientidest). Surmani kulunud aja analüüsimisel saadi tulemuseks riskisuhe (HR) 0,70 (95% CI 0,43, 1,12; $p = 0,1399$). Elulemuse kõigi tulemusnäitajate (nt raviaegne suremus ja suremus respiratoorsetesse haigustesse) osas esines püsiv arvuline erinevus nintedaniibi kasuks.

Tabel 8: Kõigist põhjustest tingitud suremus 52 nädala jooksul uuringutes INPULSIS-1 ja INPULSIS-2 ja koondandmete alusel – ravitud patsiendid

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 ja INPULSIS-2 koondandmed	
	Platseebo	Nintedaniib 150 mg kaks korda ööpäevas	Platseebo	Nintedaniib 150 mg kaks korda ööpäevas	Platseebo	Nintedaniib 150 mg kaks korda ööpäevas

Ohustatud patsientide arv	204	309	219	329	423	638
Haigusnähtudega patsiendid, N (%)	13 (6,4)	13 (4,2)	20 (9,1)	22 (6,7)	33 (7,8)	35 (5,5)
Võrdlus platseeboga ¹						
p-väärtus ²		0,2880		0,2995		0,1399
Riskitiheduste suhe ³		0,63		0,74		0,70
95% CI		(0,29; 1,36)		(0,40; 1,35)		(0,43; 1,12)

¹ Tugineb kuni 372 päeva jooksul kogutud andmetel (52 nädalat +/-7 päeva).

² Tugineb logaritmilisel astaktestil.

³ Tugineb Coxi regressioonimudelil.

Pikaajaline ravi nintedaniibiga IPF-iga patsientidel (INPULSIS-ON)

Nintedaniibi avatud jätku-uuringusse kaasati 734 IPF-iga patsienti. Uuringus INPULSIS 52-nädalase raviperioodi lõpetanud patsiendid said jätku-uuringus INPULSIS-ON avatud ravi nintedaniibiga. Nii INPULSIS kui ka INPULSIS-ON uuringutes oli nintedaniibiga ravitud patsientide ekspositsiooni mediaanaeg 44,7 kuud (vahemik 11,9...68,3). Esialgsed efektiivsuse tulemusnäitajad olid muu hulgas FVC vähenemine aastas 192 nädala jooksul: see oli kõigil ravitud patsientidel –135,1 (5,8) ml aastas ja langes kokku INPULSIS III faasi uuringutes nintedaniibiga ravitud patsientidel täheldatud vähenemise määraga aastas (–113,6 ml aastas). Nintedaniibi kõrvaltoimete profiil oli uuringus INPULSIS-ON ja INPULSIS III faasi uuringutes sarnane.

Kaugelearenenud kopsufunktsiooni kahjustusega IPF-iga patsiendid (INSTAGE)

INSTAGE oli 24-nädalane mitmekeskuseline, rahvusvaheline prospektiivne, randomiseeritud, topeltpime paralleelrühmadega kliiniline uuring IPF-iga patsientidel, kellel oli kaugelearenenud kopsufunktsiooni kahjustus (DLCO $\leq$ 35%). Neist 136 patsienti said nintedaniibi monoteraapiat. Esmase tulemusnäitaja andmed näitasid, et lähtuvalt korregeeritud keskmisest muutusest algtasemega võrreldes vähenes St Georges'i respiratoorse küsimustiku (*St Georges Respiratory Questionnaire*, SGRQ) üldskoor 12. nädalaks –0,77 ühiku võrra. *Post hoc* võrdlus näitas, et nende patsientide FVC vähenemine oli kooskõlas FVC vähenemisega uuringu INPULSIS III faasis nintedaniibiga ravitud patsientidel, kelle haigus ei olnud nii kaugele arenenud.

Nintedaniibi ohutuse ja talutavuse profiil kaugelearenenud kopsufunktsiooni kahjustusega IPF-iga patsientidel oli kooskõlas uuringu INPULSIS III faasis täheldatuga.

Lisaandmed IV faasi uuringust INJOURNEY, milles manustati 150 mg nintedaniibi kaks korda ööpäevas ja pirfenidooni sellele lisaks

Nintedaniibi ja pirfenidooni samaaegset ravi on uuritud avatud randomiseeritud uuringus, kus 105 randomiseeritud patsiendile manustati 12 nädala jooksul nintedaniibi annuses 150 mg kaks korda ööpäevas koos pirfenidooniga (tiitrituna annuseni 801 mg kolm korda ööpäevas) või ainult nintedaniibi annuses 150 mg kaks korda ööpäevas. Esmase tulemusnäitaja oli seedetrakti kõrvaltoimetega patsientide osakaal 12. nädalal võrreldes uuringueelsete näitajatega. Seedetrakti kõrvaltoimed esinesid sageli ja olid kooskõlas iga uuritava ravimi kinnitatud ohutusprofiiliga. Kõige sagedamad kõrvaltoimed olid kõhulahtisus, iiveldus ja oksendamine, millest teatati patsientidel, keda raviti kas nintedaniibi ja pirfenidooniga või ainult nintedaniibiga.

Keskmsed (SE) FVC absoluutmuutused 12 nädalal võrreldes uuringueelsete näitajatega olid nintedaniibi ja pirfenidooniga ravitud patsientidel (n = 48) –13,3 (17,4) ml võrreldes ainult nintedaniibiga ravitud patsientidega (n = 44) –40,9 (31,4) ml.

Progresseeruva fenotüübiga teised kroonilised fibroseerivad interstitsiaalsed kopsuhaigused (ILD-d)

Nintedaniibi kliinilist efektiivsust on uuritud progresseeruva fenotüübiga teiste krooniliste fibroseerivate ILD-dega patsientidel topeltpimes randomiseeritud, platseebokontrolliga III faasi uuringus (INBUILD). IPF-iga patsiente uuringusse ei kaasatud. Kroonilise fibroseeriva ILD kliinilise diagnoosiga patsiendid valiti välja juhul, kui neil oli kõrglahutusega kompuutertomograafia (*high resolution computed tomography*, HRCT) uuringu põhjal oluline fibroos (fibroseerumine üle 10%) ja neil esinesid progressiooni kliinilised nähud (määratletud FVC vähenemisena $\geq$ 10%, FVC

vähene misena $\geq 5\%$ ja $< 10\%$ koos sümptomite või piltuuringu tulemuste halvenemisega või sümptomite halvenemisega ja piltuuringu tulemuste halvenemisena, mis kõik esinesid 24 kuu jooksul enne skriinimist). Patsientidel pidi olema FVC 45% eeldatavast või suurem ja DLCO 30% kuni alla 80% eeldatavast. Patsientidel pidi haigus olema progresseerunud hoolimata sellest, et nad oli saanud ravi, mida peeti kliinilises praktikas patsiendi ILD tüübile asjakohaseks.

Kokku randomiseeriti 663 patsienti suhtes 1 : 1 saama kas nintedaniibit annuses 150 mg kaks korda ööpäevas või sobivat platseebot vähemalt 52 nädala jooksul. Nintedaniibi mediaanne ekspositsioon oli kogu uuringu jooksul 17,4 kuud ja nintedaniibi keskmine ekspositsioon oli kogu uuringu jooksul 15,6 kuud. Randomiseerimine stratifitseeriti HRCT-uuringuga tuvastatud fibrootilise mustri järgi, mida hindasid tsentraalsed lugejad. Randomiseeriti 412 patsienti, kellel oli HRCT-uuringu põhjal tavalisele interstitsiaalsele kopsupõletikule (*usual interstitial pneumonia*, UIP) omane fibrootiline muster, ja 251 patsienti, kellel tuvastati HRCT-uuringuga muud fibrootilised mustrid. Selle uuringu analüüsi jaoks määratleti 2 põhipopulatsiooni: kõik patsiendid (kogu populatsioon) ja HRCT-uuringu järgi UIP-le omase fibrootilise mustriga patsiendid. Patsiendid, kellel tuvastati HRCT-uuringuga muud fibrootilised mustrid, moodustasid täiendava populatsiooni.

Esmane tulemusnäitaja oli forsseeritud vitaalkapatsiteedi (FVC) (milliliitrites) vähenemise määr aastas, hinnatuna 52 nädala jooksul. Peamised teised tulemusnäitajad olid Kingi interstitsiaalse kopsuhaiguse lühiküsimustiku (*King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire*, K-BILD) koguskoori absoluutne muutus 52. nädalal võrreldes uuringueelse skooriga, aeg ILD esimese akuutse ägenemiseni või surmani 52 nädala jooksul ja aeg surmani 52 nädala jooksul.

Patsientide keskmine (standardhälve [*standard deviation* (SD), min...max]) vanus oli 65,8 (9,8; 27...87) aastat, keskmine eeldatav FVC protsent oli 69,0% (15,6; 42...137). Uuringus esindatud patsiendirühmades olid ILD põhihaiguse kliinilised diagnoosid järgmised: ülitundlikkuspneumoniit (26,1%), autoimmuunsed ILD-d (25,6%), idiopaatiline mittespetsiifiline interstitsiaalne kopsupõletik (18,9%), mitteklassifitseeritav idiopaatiline interstitsiaalne kopsupõletik (17,2%) ja muud ILD-d (12,2%).

Uuring INBUILD ega selle võimsus ei olnud kavandatud tõendusmaterjali saamiseks nintedaniibi kasulikkuse kohta spetsiifiliste diagnoosidega alarühmades. ILD diagnooside järgi moodustatud alarühmades ilmnasid sarnased toimed. Nintedaniibi kasutamise kogemus väga harva esinevate progresseeruvate fibroseerivate ILD-de ravis on piiratud.

FVC vähenemise määr aastas

FVC (milliliitrites) vähenemise määr aastas vähenes 52 nädala jooksul oluliselt: 107,0 ml võrra nintedaniibit saanud patsientidel võrreldes platseebot saanud patsientidega (tabel 9), mis vastab 57,0%-lisele suhtelisele ravitoimele.

Tabel 9: FVC (ml) vähenemise määr aastas 52 nädala jooksul

	Platseebo	Nintedaniib 150 mg kaks korda ööpäevas
Analüüsitud patsientide arv	331	332
Vähenemise määr ¹ (SE) 52 nädala jooksul	-187,8 (14,8)	-80,8 (15,1)
Võrdlus platseeboga		
Erinevus ¹		107,0
95% CI		(65,4; 148,5)
p-väärtus		< 0,0001

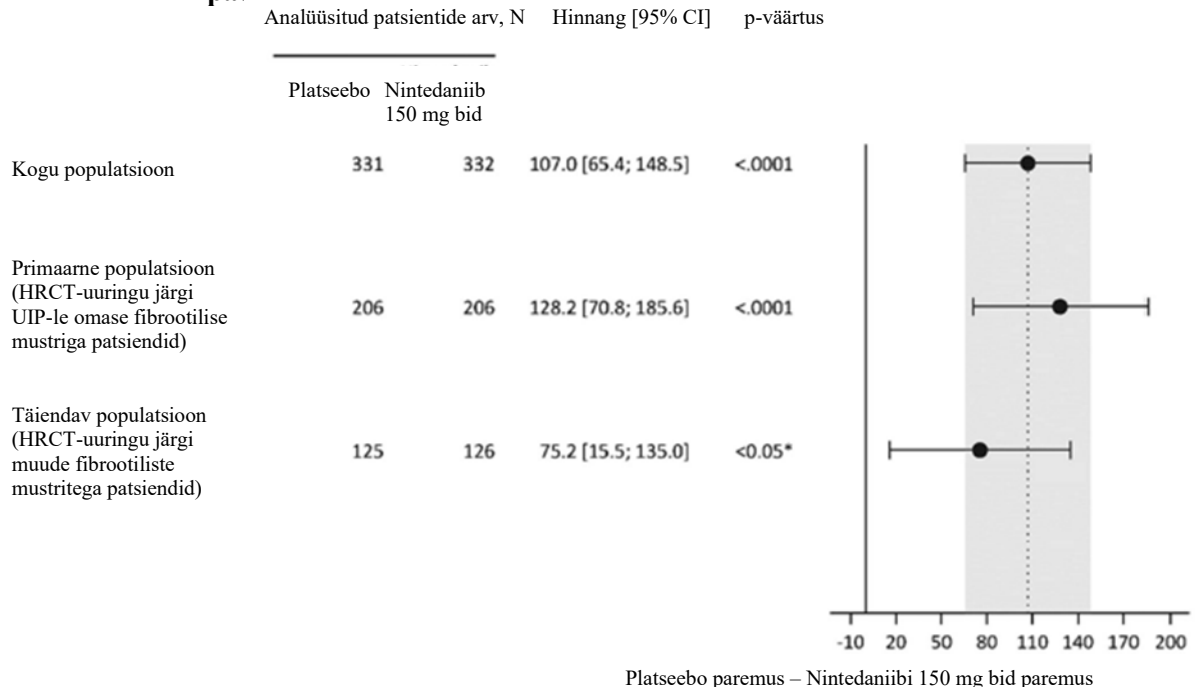
¹ Põhineb juhusliku koefitsiendiga regressioonimudelil, mille fikseeritud kategooriaalsed muutujad olid ravi, muster HRCT-uuringu järgi, fikseeritud pidevad muutujad olid aeg ja uuringueelne FVC [ml], ning mis hõlmas ravi-aja ja uuringueelsete väärtuste-aja interaktsioone.

SE (*standard error*): standardviga

CI (*confidence interval*): usaldusvahemik

Sarnaseid tulemusi täheldati teises põhipopulatsioonis, mis hõlmas HRCT-uuringu järgi UIP-le omase fibrootilise mustriga patsiente. Ravitoime oli samasugune täiendavas populatsioonis, mis hõlmas patsiente, kellel tuvastati HRCT-uuringuga muud fibrootilised mustrid (interaktsiooni p-väärtus 0,2268) (joonis 2).

Joonis 2 **Blobogramm: FVC (ml) vähenemise määr aastas 52 nädala jooksul patsiendipopulatsioonide kaupa**



Nintedaniibi 150 mg bid – platseebo erinevus,
FVC (ml) vähenemise kohandatud määr 52 nädala jooksul, 95%
usaldusvahemik

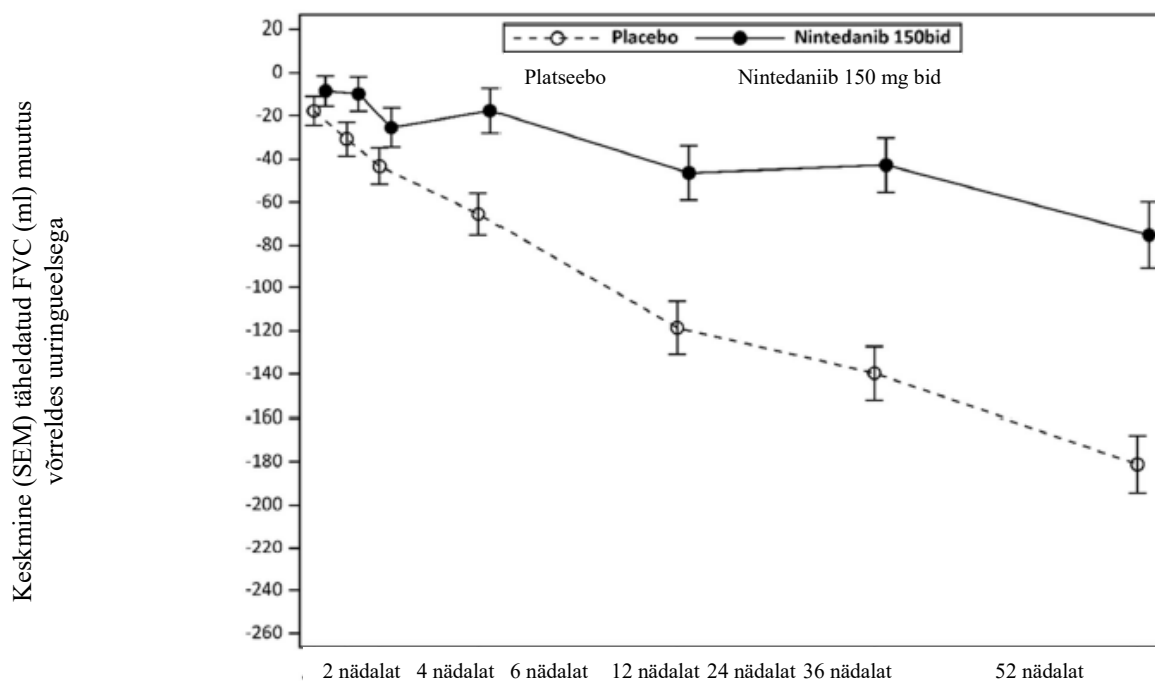
* nominaalne p-väärtus (p = 0,014)

bid = kaks korda ööpäevas

Nintedaniib vähendas FVC (ml) vähenemise määra aastas, seda toimet kinnitati kõigi eelmääratletud tundlikkusanalüüsides ja eelmääratletud efektiivsuse alarühmades (soo, vanuserühma, rassilise kuuluvuse, eeldatava uuringueelse FVC % ja ILD põhihaiguse algse kliinilised diagnoosi järgi) täheldati ühesuguseid tulemusi.

Joonisel 3 on esitatud FVC muutus aja jooksul võrreldes uuringueelsega ravirühmade kaupa.

Joonis 3 **Keskmine (SEM) täheldatud FVC (ml) muutus võrreldes uuringueelsega 52 nädala jooksul**



Patsientide arv						
Platseebo	325	326	325	320	311	296
Nintedaniib 150 mg bid	326	320	322	314	298	285
						274
						265

bid = kaks korda ööpäevas

Lisaks tähteldati nintedaniibi head toimet eeldatava FVC % kohandatud keskmisele absoluutmuutusele 52. nädalal võrreldes uuringueelsega. Eeldatava FVC % kohandatud keskmine absoluutmuutus 52. nädalal võrreldes uuringueelsega oli nintedaniibi rühmas väiksem (-2,62%) kui platseeborühmas (-5,86%). Kohandatud keskmine erinevus ravirühmade vahel oli 3,24 (95% CI: 2,09; 4,40; nominaalne $p < 0,0001$).

FVC osas reageerijate analüüs

FVC osas reageerijate (määratletud kui patsiendid, kellel ei olnud eeldatava FVC % väärtuse suhteline vähenemine suurem kui 5%) osakaal oli nintedaniibi rühmas suurem kui platseeborühmas. Sarnaseid tulemusi tähteldati ka analüüsides, milles kasutati 10%-list läviväärtust (tabel 10).

Tabel 10: FVC osas reageerijate osakaal 52. nädalal uuringus INBUILD

	Platseebo	Nintedaniib 150 mg kaks korda ööpäevas
Analüüsitud patsientide arv	331	332
5% läviväärtus		
FVC osas reageerijate arv (%) ¹	104 (31,4)	158 (47,6)
Võrdlus platseeboga		
Šansside suhe ²		2,01
95% CI		(1,46; 2,76)
Nominaalne p-väärtus		< 0,0001
10% läviväärtus		
FVC osas reageerijate arv (%) ¹	169 (51,1)	197 (59,3)
Võrdlus platseeboga		

Šansside suhe ²		1,42
95% CI		(1,04; 1,94)
Nominaalne p-väärtus		0,0268

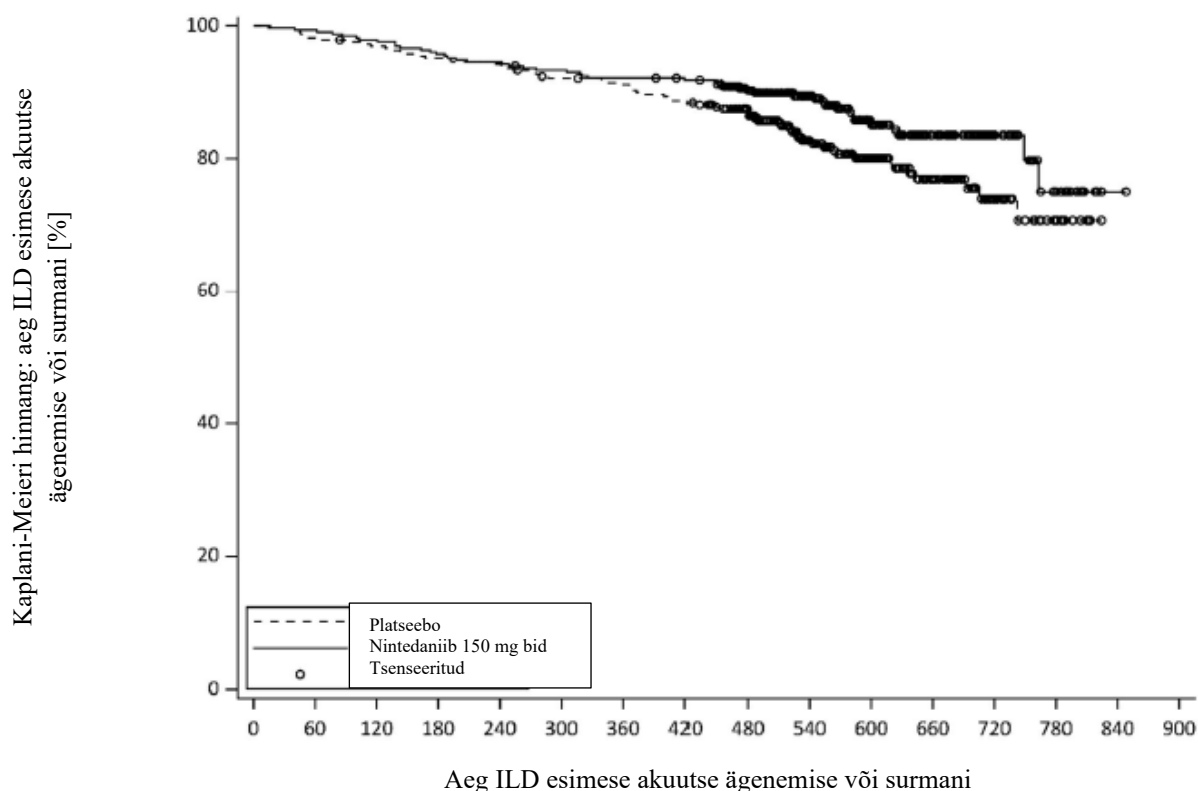
¹ Reageerivad patsiendid on need, kellel ei olnud suhteline vähenemine rohkem kui 5% või rohkem kui 10% eeldatava FVC % väärtusest, olenevalt kasutatavast läviväärtusest; FVC-d hinnati 52. nädalal (patsiente, kelle kohta andmed 52. nädala puudusid, peeti mittereageerijateks).

² Põhineb logistilisel regressioonimudelil, mille pidev kovariant oli uuringueelne eeldatav FVC % ja binaarne kovariant oli muster HRCT-uuringu järgi.

Aeg ILD esimese akuutse ägenemise või surmani

Kogu uuringu jooksul esines 13,9% nintedaniibi rühma patsientidest ja 19,6% platseeborühma patsientidest vähemalt üks ILD esimese akuutse ägenemise juht või surm. Riskitiheduste suhe (*hazard ratio*, HR) oli 0,67 (95% CI: 0,46; 0,98; nominaalne p = 0,0387), mis näitab nintedaniibi saanud patsientidel ILD esimese akuutse ägenemise juhu esinemise või surma riski 33% vähenemist võrreldes platseebot saanud patsientidega (joonis 4).

Joonis 4 **Kaplani-Meieri kõver: aeg ILD esimese akuutse ägenemise või surmani kogu uuringu jooksul**



Ohustatute arv															
Platseebo	331	325	320	314	311	302	298	290	252	171	121	77	35	13	0
Nintedaniib 150 mg bid	332	330	325	318	314	309	305	303	268	194	127	81	35	14	1

Bid = kaks korda päevas

Elulemuse analüüs

Nintedaniibi rühmas oli surma risk väiksem kui platseeborühmas. HR oli 0,78 (95% CI: 0,50; 1,21; nominaalne p = 0,2594), mis näitab nintedaniibi saanud patsientidel surma riski 22% vähenemist võrreldes platseebot saanud patsientidega.

Aeg progressioonini (eeldatava FVC % absoluutne vähenemine $\geq 10\%$) või surmani

Uuringus INBUILD vähenes nintedaniibiga ravitud patsientidel progressiooni (eeldatava FVC % absoluutne vähenemine $\geq 10\%$) või surma risk. Nintedaniibi rühmas esines neid 40,4% patsientidest ja platseeborühmas 54,7% patsientidest. HR oli 0,66 (95% CI: 0,53; 0,83; $p = 0,0003$), mis näitab nintedaniibi saanud patsientidel progressiooni (eeldatava FVC % absoluutne vähenemine $\geq 10\%$) või surma riski 34% vähenemist võrreldes platseebot saanud patsientidega.

Elukvaliteet

K-BILDI koguskoori kohandatud keskmine muutus 52. nädalal võrreldes uuringueelsega oli -0,79 ühikut platseeborühmas ja 0,55 ühikut nintedaniibi rühmas. Ravirühmade vaheline erinevus oli 1,34 (95% CI: -0,31; 2,98; nominaalne $p = 0,1115$).

L-PF-i (*Living with Pulmonary Fibrosis*, elu pulmonaalfibroosiga) sümptomite düspnoe valdkonna skoori kohandatud keskmine absoluutmuutus võrreldes uuringueelsega oli 52. nädalal nintedaniibi rühmas 4,28 ja platseeborühmas 7,81. Rühmadevaheline kohandatud keskmine erinevus oli -3,53 (95% CI: -6,14; -0,92; nominaalne $p = 0,0081$) nintedaniibi kasuks. L-PF-i sümptomite köha valdkonna skoori kohandatud keskmine absoluutmuutus võrreldes uuringueelsega oli 52. nädalal nintedaniibi rühmas -1,84 ja Platseeborühmas 4,25. Rühmadevaheline kohandatud keskmine erinevus oli -6,09 (95% CI: -9,65; -2,53; nominaalne $p = 0,0008$).

Süsteemse skleroosiga seotud interstitsiaalne kopsuhaigus (SSc-ILD)

Nintedaniibi kliinilist efektiivsust on uuritud SSc-ILD-ga patsientidega tehtud topeltpimedas randomiseeritud, platseebokontrolliga III faasi uuringus (SENSCIS). Patsientidel diagnoositi SSc-ILD Ameerika Reumatoloogiakolledži / Euroopa Reumavastase Liiga süsteemse skleroosi 2013. a klassifitseerimiskriteeriumite järgi ja rindkere peeneralduskompuutertomograafia (*high resolution computed tomography*, HRCT) uuringuga, mis tehti 12 kuu jooksul enne seda. Kokku randomiseeriti 580 patsienti suhtes 1 : 1 saama vähemalt 52 nädala jooksul kas nintedaniibi 150 mg kaks korda ööpäevas või sobivat platseebot; neist said ravi 576 patsienti. Randomiseerimine stratifitseeriti topoisomeraasivastase antikeha (*antitopoisomerase antibody*, ATA) olemasolu või puudumise alusel. Patsiendid said pimendatud uuringuravi kuni 100 nädalat (nintedaniibi ekspositsiooni mediaanne kestus 15,4 kuud; keskmine nintedaniibi ekspositsioon 14,5 kuud).

Esmane tulemusnäitaja oli FVC vähenemise määr aastas 52 nädala jooksul. Peamised teised tulemusnäitajad olid modifitseeritud Rodnani nahaskoori (*modified Rodnan Skin Score*, mRSS) absoluutne muutus 52. nädalal võrreldes algväärtusega ja Saint George'i hingamisküsimustiku (SGRQ) koguskoori absoluutne muutus 52. nädalal võrreldes algnäitajatega.

Üldpopulatsioonist oli 75,2% naissoost. Keskmine (standardhälve [*standard deviation*, SD, min-max]) vanus oli 54,0 (12,2; 20...79) aastat. Kokku oli 51,9% patsientidest difuusne kutaanne süsteemne skleroos (SSc) ja 48,1% patsientidest oli piiratud kutaanne SSc. Esmakordsest mitte-Raynaud' sümptomi tekkest möödunud aeg oli keskmiselt (SD) 3,49 (1,7) aastat. Uuringueelselt sai 49,0% patsientidest stabiilset ravi mükofenolaadiga (46,5% mükofenolaatmofetiiliga; 1,9% mükofenolaatnaatriumiga; 0,5% mükofenoolhappega). Nii mükofenolaadiga ravitavate patsientide kui ka mükofenolaadiga ravi mittesaavate patsientide ohutusprofiilid oli uuringueelselt võrreldavad.

FVC vähenemise määr aastas

FVC (ml) vähenemise määr aastas 52 nädala jooksul oli nintedaniibi saanud patsientidel oluliselt väiksem (41,0 ml) kui platseebot saanud patsientidel (tabel 11); see vastab suhtelisele ravitoimele 43,8%.

Tabel 11: FVC (ml) vähenemise määr aastas 52 nädala jooksul

	Platseebo	Nintedaniib 150 mg kaks korda ööpäevas
Analüüsitud patsientide arv	288	287
Vähenemise määr ¹ (SE) 52 nädala jooksul	-93,3 (13,5)	-52,4 (13,8)

Võrdlus platseeboga		
Erinevus ¹		41,0
95% CI		(2,9; 79,0)
p-väärtus		< 0,05

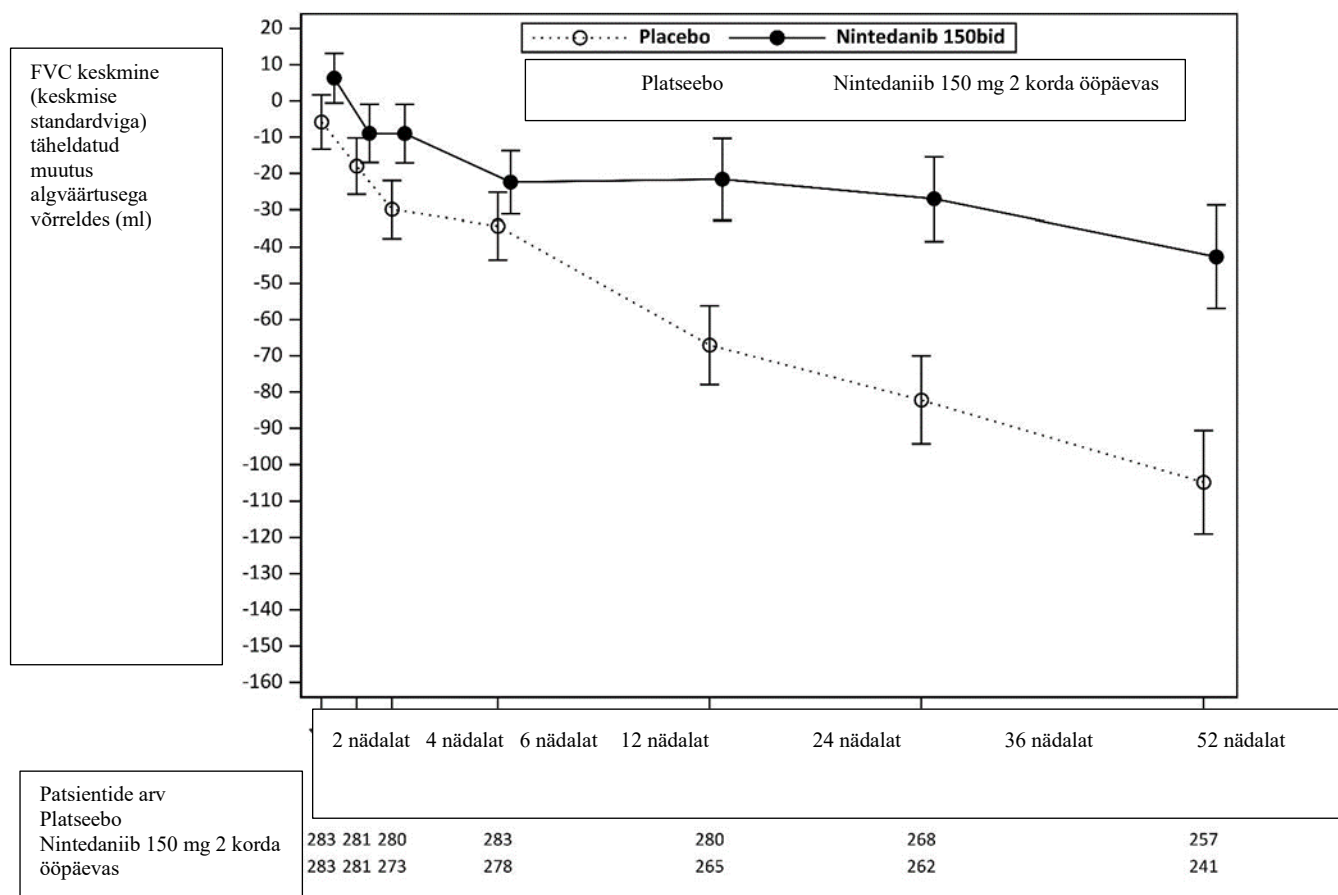
¹ Põhineb juhusliku koefitsiendiga regressioonimudelil, mille fikseeritud kategoriaalsed muutujad olid ravi, ATA ja sugu, fikseeritud pidevad muutujad uuringueelne FVC [ml], vanus ja pikkus, ning mis hõlmas ravi-aja ja uuringueelsete väärtuste-aja interaktsiooni. Juhuslikku efekti kasutati patsiendispetsiifilise konstandi ja aja puhul. Ühe konkreetse patsiendi vead modelleeriti struktureerimata dispersiooni-kovariatsioonimaatriksi abil. Patsientidevaheline varieeruvus modelleeriti dispersioonikomponentidega dispersiooni-kovariatsioonimaatriksi abil.

Nintedaniib vähendas FVC vähenemise määra aastas kõigis eelmääratletud tundlikkusanalüüsides sarnaselt ja heterogeensust eelmääratletud alarühmades (nt vanuse, soo ja mükofenolaadi kasutamise või mittekasutamise järgi) ei tuvastatud.

Lisaks täheldati sarnast toimet kopsufunktsiooni teistele tulemusnäitajatele, nt FVC (ml) absoluutsele muutusele 52. nädalal võrreldes algväärtusega (joonis 5 ja tabel 12) ning FVC eeldatavale vähenemise määrale protsentides 52 nädala jooksul (tabel 13), mis veelgi tõendavad nintedaniibi SSc-ILD progresseerumist aeglustavat toimet. Lisaks oli nintedaniibi rühmas vähem neid patsiente, kellel oli FVC absoluutne vähenemine suurem kui oletatav 5% (20,6% nintedaniibi rühmas vs. 28,5% platseeborühmas, šansside suhe = 0,65; $p = 0,0287$). FVC suhteline vähenemine milliliitrites > 10% oli mõlemas rühmas võrreldav (16,7% nintedaniibi rühmas vs. 18,1% platseeborühmas, šansside suhe = 0,91; $p = 0,6842$). Analüüsides kasutati 52. nädalal puuduva FVC väärtuse asemel patsiendil ravi ajal mõõdetud kõige halvemat väärtust.

Kuni 100 nädala (ravi maksimaalne kestus uuringus SENSICIS) andmete uurival analüüsil ilmnes, et nintedaniibiga ravi toime SSc-ILD progresseerumise aeglustumisele püsis üle 52 nädala.

Joonis 5: Keskmise (SEM) täheldatud FVC muutus (ml) aja jooksul algväärtusega võrreldes 52 nädala jooksul



Tabel 12: FVC (ml) absoluutne muutus 52. nädalal võrreldes algväärtusega

	Platseebo	Nintedaniib 150 mg kaks korda ööpäevas
Analüüsitud patsientide arv	288	288
Keskmine (standardhälve) uuringuelselt	2541,0 (815,5)	2458,5 (735,9)
Keskmine ¹ (standardviga) muutus 52. nädalal võrreldes uuringuelselga	-101,0 (13,6)	-54,6 (13,9)
Võrdlus platseeboga		
Keskmine ¹		46,4
95% CI		(8,1; 84,7)
p-väärtus		< 0,05

¹ Põhineb korduvmõõtmistega segamudelil (*Mixed Model for Repeated Measures*, MMRM), mille fikseeritud kategoriaalsed muutujad olid ATA, visiit, ravi-visiidi interaktsioon, uuringueelsete andmete-visiidi interaktsioon, vanus, sugu ja pikkus. Kordusmõõdetav faktor oli visiit. Ühe konkreetse patsiendi vead modelleeriti struktureerimata dispersiooni-kovariatsioonimaatriksi abil. Kohandatud keskmine põhines kõigi mudeliga analüüsitud patsientide andmetel (mitte ainult nende patsientide andmetel, kelle kohta olid uuringueelsed andmed ja mõõtmistulemused 52. nädalal).

Tabel 13: FVC (oletatav %) vähenemise määr aastas 52 nädala jooksul

	Platseebo	Nintedaniib 150 mg kaks korda ööpäevas
Analüüsitud patsientide arv	288	287
Vähenemise määr ¹ (SE)	-2,6 (0,4)	-1,4 (0,4)

52 nädala jooksul		
Võrdlus platseeboga		
Erinevus ¹		1,15
95% CI		(0,09, 2,21)
p-väärtus		< 0,05

¹ Põhineb juhusliku koefitsiendiga regressioonimudelil, mille fikseeritud kategoriaalsed muutujad olid ravi, ATA, fikseeritud pidevad muutujad aeg ja uuringueelne FVC [oletatav %], ning mis hõlmas ravi-aja ja uuringueelsete väärtuste-aja interaktsioone. Juhuslikku efekti kasutati patsiendispetsiifilise konstandi ja aja puhul. Ühe konkreetse patsiendi vead modelleeriti struktureerimata dispersiooni-kovariatsioonimaatriksi abil. Patsientidevaheline varieeruvus modelleeriti dispersioonikomponentidega dispersiooni-kovariatsioonimaatriksi abil.

Modifitseeritud Rodnani nahaskoori (mRSS) muutus 52. nädalal võrreldes algväärtusega

Kohandatud keskmised absoluutsed mRSS-i muutused 52. nädalal võrreldes algväärtusega olid nintedaniibi rühmas (–2,17 (95% CI –2,69; –1,65)) ja platseeborühmas (–1,96 (95% CI –2,48; –1,45)) võrreldavad. Kohandatud keskmine erinevus ravirühmade vahel oli –0,21 (95% CI –0,94; 0,53; p = 0,5785).

Saint George'i hingamisküsimustiku (SGRQ) koguskoori muutus 52. nädalal võrreldes algnäitajatega

Kohandatud keskmised absoluutsed SGRQ üldskoori muutused võrreldes algväärtustega olid 52. nädalal nintedaniibi rühmas (0,81 (95% CI –0,92; 2,55)) ja platseeborühmas (–0,88 (95% CI –2,58; 0,82)) võrreldavad. Kohandatud keskmine erinevus ravirühmade vahel oli 1,69 (95% CI –0,73; 4,12; P = 0,1711).

Elulemuse analüüs

Suremus kogu uuringu jooksul oli nintedaniibi rühmas (N = 10; 3,5%) ja platseeborühmas (N = 9; 3,1%) võrreldav. Analüüsides surmani kulunud aega kogu uuringu jooksul, saadi tulemuseks riskitiheduste suhe 1,16 (95% CI 0,47, 2,84; p = 0,7535).

QT-intervall

Neerurakulise vähiga patsientide spetsiaalses uuringus registreeriti QT/QTc näitajad ning näidati, et 200 mg nintedaniibi üks suukaudne annus ning 200 mg nintedaniibi korduvad suukaudsed annused manustatuna kaks korda ööpäevas 15 päeva jooksul ei pikendanud QTcF-intervalli.

Lapsed

Kliiniliselt olulised fibroseerivad interstitsiaalsed kopsuhaigused (ILD-d) ja süsteemse skleroosiga seotud interstitsiaalne kopsuhaigus (SSc-ILD) lastel ja noorukitel vanuses 6...17 aastat

Nintedaniibi kliinilist ohutust ja efektiivsust kliiniliselt oluliste fibroseerivate ILD-dega lastel ja noorukitel vanuses 6...17 aastat on uuritud eksploraatiivses randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga III faasi uuringus (InPedILD 1199.337).

Patsiendid randomiseeriti suhtes 2 : 1 saama 24 nädala jooksul kaks korda ööpäevas kas nintedaniibi (kehakaalu järgi kohandatud annused, sh 25 mg kapsli kasutamine) või sobivat platseebot, millele järgnes erineva kestusega avatud ravi nintedaniibiga. Standardravi, mida raviarst pidas kliiniliselt näidustatuks, oli lubatud.

Uuringu InPedILD esmane eesmärk oli hinnata nintedaniibi annusega seotud ekspositsiooni ja ohutust kliiniliselt olulise fibroseeriva ILD-ga lastel ja noorukitel. Efektiivsuse hindamine oli ainult teisene eesmärk.

Uuringus InPedILD osalesid lapsed ja noorukid vanuses 6...17 aastat, kellel on kliiniliselt oluline fibroseerivILD ja eeldatav FVC vähemalt 25%. Patsientidel klassifitseeriti fibroseerivILD kahe HRCT-uuringu tulemustega (millest üks oli tehtud viimase 12 kuu jooksul) tõendatud fibroosi tunnuste põhjal või kopsu biopsiaga ja viimase 12 kuu jooksul tehtud ühe HRCT-uuringu tulemustega tõendatud fibroosi tunnuste põhjal.

Kliiniliselt oluline haigus määratleti kui haigus, mille Fani skoor oli ≥ 3 või mille kohta olid dokumenteeritud tõendid kliinilise progresseerumise kohta mis tahes aja jooksul. Kliinilise progresseerumise tõendid põhinesid eeldatava FVC suhtelisel langusel $\geq 10\%$, eeldatava FVC suhtelisel langusel 5...10% koos sümptomite halvenemisega, fibroosi süvenemisel (kinnitatud HRCT-uuringuga) või muudel progresseeruvast kopsufibroosist tingitud kliinilise halvenemise nähtudel (nt suurenenud hapnikuvajadus, vähenenud difusioonivõime), kuigi see ei olnud nõue uuringusse kaasamiseks patsientidel, kellel oli Fani skoor ≥ 3 .

Kokku randomiseeriti 39 patsienti (61,5% naissoost). Põhinäitajad olid uuringu alguses järgmised.

- 12 patsienti olid vanuses 6...11 aastat, 27 patsienti vanuses 12...17 aastat. Keskmine (SD) vanus oli 12,6 (3,3) aastat.
- Keskmine (SD) kehakaal oli 42,2 kg (17,8 kg); 6...11-aastastel 26,6 kg (10,4 kg) ja 12...17-aastastel 49,1 kg (16,0 kg).
- Üldine uuringueelne keskmine vanusepõhise KMI Z-skoor (SD) oli 0,6 (1,8).
- Üldine uuringueelne keskmine FVC Z-skoor (SD) oli -3,5 (1,9).

Uuringusse kaasatud patsientidel olid kõige sagedamad üheILD põhihaiguse diagnoosid:

- pindaktiivse valgu puudulikkus (nintedaniibi rühmas 26,9%, platseeborühmas 38,5%);
- süsteemne skleroos (nintedaniibi rühmas 15,4%, platseeborühmas 23,1%);
- toksiline pneumoniit / ravimindutseeritud pneumoniit (nintedaniibi rühmas 11,5%, platseeborühmas 7,7%);
- kroonilisest ülitundlikkuspneumoniidist teatati kahel patsiendil (nintedaniibi rühmas 7,7%);
- ülejäänudILD põhihaiguse diagnoosid (igast teatati ühel patsiendil) olid:
 - vereloome tüvirakkude siirdamise järgne fibroos,
 - juveniilne reumatoidartriit,
 - juveniilne idiopaatiline artriit,
 - dermatomüosiit,
 - deskvamatiivne interstitsiaalne pneumoniit,
 - H1N1-griip,
 - ebaselge diagnoos (krooniline difuusne kopsuhaigus),
 - Copa sündroom,
 - Copa geenimutatsioon,
 - diferentseerumata sidekoehaigus,
 - infektsioonijärgne oblitereeriv bronhioliit,
 - täpsustamataILD,
 - idiopaatiline,
 - Sting-iga seotud vaskulopaatia.

Esmaed tulemusnäitajad olid järgmised.

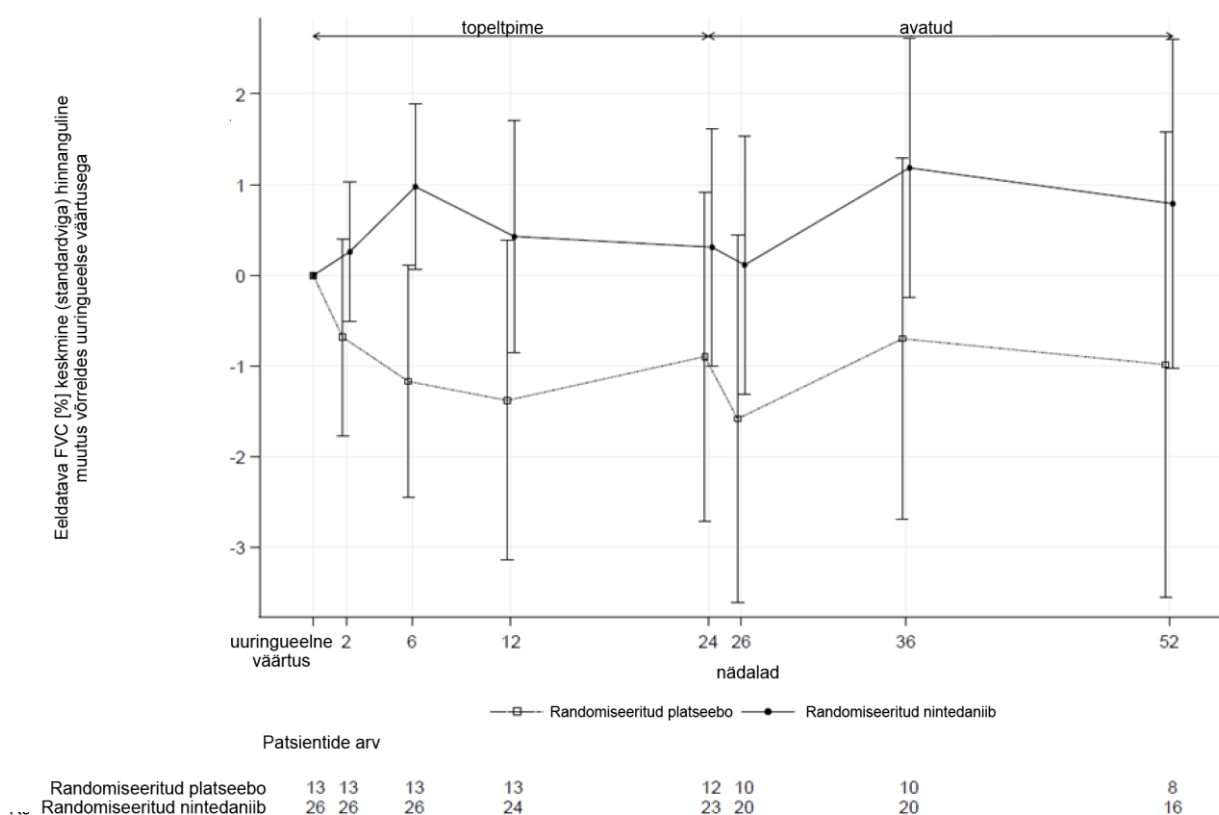
- **Ekspositsioon nintedaniibile:**
 - ekspositsioon nintedaniibile, mida kirjeldati kui $AUC_{\tau,ss}$ (kui proov võeti tasakaalukontsentratsiooni seisundis), oli üldiselt võrreldav nii lastel ja noorukitel kui ka täiskasvanutel täheldatud $AUC_{\tau,ss}$ -ga (vt lõik 5.2).
- **Raviga seotud kõrvaltoimed (24. nädal):**
 - nintedaniibi rühmas: 84,6% patsientidest (6...11-aastased: 75,0%, 12...17-aastased: 88,9%);
 - platseeborühmas: 84,6% patsientidest (6...11-aastased: 100%, 12...17-aastased: 77,8%).

Efektiivsuse teisese tulemusnäitajana uuriti forsseeritud vitaalkapatsiteedi eeldatav FVC % muutust võrreldes uuringu algusega. Tulemused vt joonis 6.

- **24. nädal**
 - Nintedaniibi rühm: kohandatud keskmine muutus = 0,31 (95% CI: -2,36; 2,98).
 - Platseeborühm: kohandatud keskmine muutus = -0,89 (95% CI: -4,61; 2,82).
 - Eeldatava FVC % erinevus 1,21 (95% CI: -3,40; 5,81) näitas nintedaniibi paremust.
- **52. nädal**
 - Nintedaniibi randomiseeritud rühm: kohandatud keskmine muutus = 0,79 (95% CI: -2,95; 4,53).
 - Randomiseeritud platseeborühm: kohandatud keskmine muutus = -0,98 (95% CI: -6,26; 4,30).

Proгноositava tulemusnäitaja FVC % ning mitme teise uurimusliku efektiivsuse tulemusnäitaja osas täheldati laste seas suurt ravivastuse varieeruvust ravi korral nintedaniibiga.

Joonis 6. Eeldatava FVC % absoluutse muutuse korrigeeritud keskmine (SE) 52 nädala jooksul võrreldes uuringueelsete näitajatega – ravitud patsiendid*



* Pärast 24 nädalat said kõik patsiendid uuringu avatud osas nintedaniibi.

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama nintedaniibiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta interstitsiaalse kopsuhaiguse korral. Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama nintedaniibiga läbi viidud uuringute tulemusi alla 6-aastaste laste kohta fibroseerivate ILD-de korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Nintedaniibi maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutati täis kõhu tingimustes ligikaudu 2...4 tundi pärast pehme želatiinkapsli suukaudset manustamist (ajavahemik 0,5...8 tundi). 100 mg annuse absoluutne biosaadavus tervetel vabatahtlikel oli 4,69% (90% CI: 3,615...6,078). Imendumine ja biosaadavus vähenevad transporteri toimete ja märkimisväärse esmase maksapassaaži tõttu.

Nintedaniibi ekspositsioon suurenes annusega proportsionaalselt annusevahemikus 50...450 mg üks kord ööpäevas ja 150...300 mg kaks korda ööpäevas. Plasma tasakaalukontsentratsioon saavutati maksimaalselt ühe nädala jooksul alates manustamisest.

Pärast toidu kasutamist suurenes nintedaniibi plasmakontsentratsioon ligikaudu 20% võrreldes paastutingimustes manustamisega (CI: 95,3...152,5%) ja imendumine viibis (mediaan t_{max} paastununa: 2,00 h; täis kõhuga: 3,98 h).

Ühes *in vitro* uuringus ei avaldanud nintedaniibi kapslite segamine kuni 15 minutiks väikese koguse õunapüree või šokolaadipudinguga mingit mõju ravimi farmatseutilisele kvaliteedile. Pikema kokkupuuteaja korral pehme toiduga täheldati kapslite pundumist ja kujumuutust, mis oli tingitud vee imendumisest želatiinkapsli kesta. Seetõttu kliiniline toime eeldatavasti ei muutunud, kui kapslid võetakse koos pehme toiduga kohe sisse.

Tervetel täiskasvanud meestel tehtud nintedaniibi üksikannuse suhtelise biosaadavuse uuringus, kus osalejatele manustati kas üks 100 mg pehme želatiinkapsel või neli 25 mg pehmet želatiinkapslit, oli biosaadavus mõlema ravi korral sarnane.

Jaotumine

Nintedaniibi puhul esineb vähemalt kahefaasiline jaotumiskineetika. Intravenoosse infusiooni järel täheldati suurt jaotusruumala (V_{ss}: 1050 l, 45,0% gCV).

Nintedaniibi seondumine inimese plasmavalkudega *in vitro* oli suur – seonduvus 97,8%. Peamiseks siduvaks valgus peetakse seerumi albumiini. Nintedaniib jaotub eelistatult plasmas, kusjuures vere/plasma suhe on 0,869.

Biotransformatsioon

Nintedaniibi peamine metaboolne reaktsioon on hüdrolüütiline lõhustamine esteraaside poolt, mille tulemusena tekib BIBF 1202 vaba hape. BIBF 1202 glükuroniseeritakse seejärel uridiini 5'-difosfoglükuronosüültransferaasi (UGT) ensüümide, täpsemalt UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 ja UGT 1A10 poolt BIBF 1202-glükuroniidiks.

Ainult väike osa nintedaniibi biotransformatsioonist toimus CYP radade kaudu, kusjuures valdavalt osales seejuures ensüüm CYP 3A4. Inimese ADME uuringus ei suudetud plasmas tuvastada peamist CYP-sõltuvat metaboliiti. *In vitro* moodustas CYP-sõltuv metabolism ligikaudu 5% ning esteraaside poolt lõhustamine ligikaudu 25%. Nintedaniib, BIBF 1202 ja BIBF 1202-glükuronidid ei pärssinud ega indutseerinud prekliinilistes uuringutes CYP-ensüüme. Ravimite koostoimeid nintedaniibi ja CYP substraatide, CYP inhibiitorite või CYP indutseerijate vahel ei ole seega oodata.

Eritumine

Plasma kogukliirens pärast intravenooset infusiooni oli suur (CL: 1390 ml/min; 28,8% gCV). Uriiniga eritus 48 h jooksul muutumatul kujul suukaudse manustamise korral 0,05% toimeainest (31,5% gCV) ja intravenoosse manustamise järel ligikaudu 1,4% annusest (24,2% gCV); neerukliirens oli 20 ml/min (32,6% gCV). [14C]-nintedaniibi suukaudse manustamise järel oli ravimiga seotud radioaktiivsuse peamine eritustee rooja/sapi kaudu (93,4% annusest, 2,61% gCV). Neerude kaudu eritumise osakaal kogukliirensist oli väike (0,649% annusest, 26,3% gCV). Eritumine loeti täielikuks (üle 90%) 4 ööpäeva jooksul alates manustamisest. Nintedaniibi lõplik poolväärtusaeg oli 10...15 tundi (gCV% ligikaudu 50%).

Lineaarsus/mittelineaarsus

Nintedaniibi farmakokineetikat võib pidada aja suhtes lineaarseks (s.t ühe annuse kohta saadud andmeid võib laiendada mitmele annusele). Akumuleerumine korduval manustamisel oli C_{max} puhul 1,04 ja AUC_τ puhul 1,38-kordne. Nintedaniibi madalaim kontsentratsioon püsis stabiilne kauem kui 1 aasta.

Transport

Nintedaniib on P-gp substraat. Nintedaniibi potentsiaalseid koostoimeid selle transporteriga vt lõik 4.5. *In vitro* näidati, et nintedaniib ei ole OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2 ega MRP-2 substraat ega inhibiitor. Nintedaniib ei olnud ka BCRP substraat. *In vitro* täheldati ainult nõrka inhibeerivat toimet OCT-1, BCRP ja P-gp suhtes ning seda peetakse kliiniliselt väheoluliseks. Sama kehtib ka nintedaniibi kui OCT-1 substraadi kohta.

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs patsientide erirühmades

Nintedaniibi farmakokineetilised omadused olid ühetaolised nii tervetel vabatahtlikel, IPF-iga patsientidel, progresseeruva fenotüübiga teiste krooniliste fibroseerivateILD-dega patsientidel, SSc-ILD-ga patsientidel kui ka pahaloomulise kasvajaga patsientidel. IPF-iga ja mitteväikerakk-kopsuvähiga (N = 1191) patsientidel tehtud populatsiooni farmakokineetika uuringu tulemuste alusel ei mõjutanud nintedaniibi ekspositsiooni sugu (korregeerituna kehakaalu suhtes), kerge ega mõõdukas neerufunktsiooni kahjustus (kreatiniini kliirensi järgi hinnatuna), alkoholitarbimine ega P-gp genotüüp.

Populatsiooni farmakokineetika analüüsid näitasid vanusest, kehakaalust ja rassist (vt allpool) sõltuvaid mõõdukaid toimeid nintedaniibi plasmakontsentratsioonile. Tuginedes plasmakontsentratsiooni suurele indiviididevahelisele varieeruvusele ei peeta neid mõõdukaid toimeid kliiniliselt olulisteks (vt lõik 4.4).

Vanus

Nintedaniibi ekspositsioon suurenes lineaarselt vanusega. Võrreldes 62-aastase mediaanse vanusega patsiendiga oli $AUC_{t,ss}$ 45-aastaselt patsiendil 16% väiksem ja 76-aastaselt patsiendil 13% suurem. Analüüsiga hõlmatud vanusevahemik oli 29...85 aastat, kusjuures ligikaudu 5% populatsioonist olid vanemad kui 75 aastat. PopPK mudeli põhjal täheldati ≥ 75 -aastastel patsientidel alla 65-aastaste patsientidega võrreldes nintedaniibi ekspositsiooni suurenemist ligikaudu 20...25%.

Lapsed

Uuringu InPedILD (1199.337) farmakokineetika andmete analüüsi põhjal jäi nintedaniibi ekspositsioon ravimi suukaudsel manustamisel kehakaalul põhineva annustamisalgoritmi kohaselt samasse vahemikku, mida täheldati täiskasvanud patsientidel. Täheldatud geomeetiline keskmine $AUC_{t,ss}$ (geomeetiline variatsioonikordaja) oli 10 patsiendil vanuses 6...11 aastat 175 ng/ml·tunnis (85,1%) ja 23 patsiendil vanuses 12...17 aastat 167 ng/ml·tunnis (83,6%).

Uuringu InPedILD andmete ekspositsiooni-ravivastuse analüüsid näitasid E_{max} -ile (maksimaalne ravitoime, *maximum effect*) sarnast seost ekspositsiooni ja eeldatava FVC % ning FVC Z-skoori vahel, mida toetasid täiskasvanutelt saadud andmed. Eeldatava FVC % korral oli EC50 (kontsentratsioon, millega saavutatakse 50%-line toime, *concentration producing 50% of the maximum effect*) 4,4 ng/ml (suhteline standardviga 28,6%), samas kui FVC Z-skoori korral oli EC50 5,0 ng/ml (suhteline standardviga 75,3%).

Maksakahjustusega lastel ja noorukitel nintedaniibi kasutamist ei uuritud.

FibroseerivaILD ja kerge maksakahjustusega (Childi-Pugh' staadium A) lastel ja noorukitel näitab populatsiooni farmakokineetika mudel, et soovitatavate annuse vähendamistega (vt lõik 4.2) saavutatav ekspositsioon sarnaneb nintedaniibi ekspositsiooniga kerge maksakahjustusega (Childi-Pugh' staadium A) täiskasvanud patsientidel.

Kehakaal

Kehakaalu ja nintedaniibi plasmakontsentratsiooni vahel tuvastati pöördvõrdeline korrelatsioon.

Võrreldes patsiendiga, kelle keskmine kehakaal on 71,5 kg, oli $AUC_{t,ss}$ 50 kg patsiendil (5. protsentiil) 25% suurem ja 100 kg patsiendil (95. protsentiil) 19% väiksem.

Rass

Populatsiooni keskmine ekspositsioon nintedaniibile oli 33...50% suurem Hiina, Taiwani ja India patsientidel ning 16% suurem Jaapani patsientidel; Korea patsientidel oli see euroopiidse rassiga võrreldes 16...22% väiksem (kehakaalu suhtes korregeerituna). Andmed mustanahaliste patsientide kohta on väga piiratud, kuid need on samades piirides nagu euroopiidse rassi patsientidel.

Maksakahjustus

Spetsiaalses üksikannuse I faasi uuringus oli nintedaniibi ekspositsioon $C_{\max}$ ja AUC alusel kerge maksapuudulikkusega vabatahtlikel (Childi-Pugh' staadium A) tervete isikutega võrreldes 2,2 korda suurem (90% usaldusvahemik $C_{\max}$ puhul 1,3...3,7 ja AUC puhul 1,2...3,8). Tervete vabatahtlikega võrreldes oli mõõduka maksakahjustusega patsientidel (Childi-Pugh' staadium B) ekspositsioon $C_{\max}$ alusel 7,6 korda suurem (90% usaldusvahemik 4,4...13,2) ja AUC alusel 8,7 korda suurem (90% usaldusvahemik 5,7...13,1). Raske maksakahjustusega patsiente (Childi-Pugh' staadium C) ei ole uuritud.

Manustamine koos pirfenidooniga

Spetsiifilises farmakokineetika uuringus uuriti nintedaniibi ja pirfenidooni samaaegset kasutamist IPF-iga patsientidel. Esimeses rühmas osalejatele manustati nintedaniibi üksikannus 150 mg enne ja pärast pirfenidooni ülestiitrimist annuseni 801 mg kolm korda ööpäevas (tasakaalukontsentratsiooni seisundis) (N = 20 ravitud patsienti). Teises rühmas osalejad said pirfenidoonravi annusega 801 mg kolm korda ööpäevas (püsikontsentratsiooni olekus) ja neil hinnati FK profiili enne ja pärast vähemalt seitsmepäevast samaaegset ravi nintedaniibiga annuses 150 mg kaks korda ööpäevas (N = 17 ravitud patsienti). Esimeses rühmas olid nintedaniibi $C_{\max}$ ja AUC_{0-tz} kohandatud geomeetriliste keskmiste suhted (90% usaldusvahemik (CI)) vastavalt 93% (57...151%) ja 96% (70...131%) (n = 12 isikupõhiseks võrdluseks). Teises rühmas olid pirfenidooni $C_{\max,ss}$ ja $AUC_{\tau,ss}$ kohandatud geomeetriliste keskmiste suhted (90% CI) vastavalt 97% (86...110%) ja 95% (86...106%) (n = 12 isikupõhiseks võrdluseks).

Nende tulemuste põhjal puuduvad tõendid olulise farmakokineetilise koostoime kohta nintedaniibi ja pirfenidooni koosmanustamisel (vt lõik 4.4).

Manustamine koos bosentaaniga

Spetsiifilises farmakokineetika uuringus uuriti nintedaniibi ja bosentaani samaaegset kasutamist tervetel vabatahtlikel. Osalejatele manustati nintedaniibi üksikannus 150 mg enne ja pärast mitut 125 mg bosentaani annust kaks korda ööpäevas (tasakaalukontsentratsiooni seisundis). Kohandatud geomeetriliste keskmiste suhted (90% CI) olid nintedaniibi (n = 13) $C_{\max}$ ja AUC_{0-tz} puhul vastavalt 103% (86...124%) ja 99% (91...107%), mis näitas, et nintedaniibi manustamine koos bosentaaniga ei muutnud nintedaniibi farmakokineetikat.

Manustamine koos suukaudsete hormonaalsete rasestumisvastaste vahenditega

Spetsiaalses farmakokineetika uuringus manustati SSc-ILD-ga naissoost patsientidele 30 µg etüüülöstradioli ja 150 µg levonorgestreeli kombinatsiooni üksikannus enne ja pärast 150 mg nintedaniibi manustamist kaks korda ööpäevas vähemalt 10 päeva jooksul. Kohandatud geomeetriliste keskmiste suhted (90% CI) olid vastavalt etüüülöstradioli puhul 117% (108...127%; $C_{\max}$) ja 101% (93...111%; AUC_{0-tz}) ning levonorgestreeli puhul 101% (90...113 %; $C_{\max}$) ja 96% (91...102%; AUC_{0-tz}) (n = 15), mis näitab, et nintedaniibi samaaegsel manustamisel ei ole olulist mõju etüüülöstradioli ja levonorgestreeli plasmakontsentratsioonile.

Ekspositsiooni ja ravivastuse vaheline seos

Ekspositsiooni ja ravivastuse vahelise seose analüüs IPF-i ja progresseeruva fenotüübiga teiste krooniliste fibroseerivateILD-dega patsientidel näitas nõrka seost nintedaniibi ekspositsiooni plasmas ja ALAT-i ja/või ASAT-i aktiivsuse suurenemise vahel. Tegelik manustatud annus võib sobida paremini mis tahes raskusega kõhulahtisuse tekkeriski prognoosimiseks, isegi kui ekspositsiooni plasmas ei saa riski määratleva tegurina välistada (vt lõik 4.4).

Ekspositsiooni-ravivastuse analüüsid lastel vt alalõik „Lapsed“.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Üldine toksikoloogia

Üksikannuse toksilisuse uuringud rottidel ja hiirtel näitasid nintedaniibil madalat potentsiaali ägeda toksilisuse tekkeks. Korduvtoksisuse uuringutes noortel rottidel täheldati hambaemali ja -dentiini pöördumatuid muutusi kiiresti kasvavatel lõikehammastel, aga mitte ees- ega tagapurihammastel. Lisaks täheldati luu kasvufaaside ajal epifüüsiplaatide paksenemist, mis oli pärast ravi katkestamist

pöörduv. Need muutused on teada kogemusest teiste VEGFR-2 inhibiitoritega ja neid peetakse ravimiklassi toimeteks.

Mittenärilistel tehtud toksilisuse uuringutes täheldati kõhulahtisust ja oksendamist, millega kaasnes toidu vähenenud tarbimine ja kehakaalu langus.

Rottidel, koertel ja makaakidel (*Cynomolgus*) ei leitud tõestusmaterjali maksaensüümide aktiivsuse suurenemise kohta. Kerget maksaensüümide tõusu, mis ei olnud tingitud rasketest kõrvaltoimetest, näiteks kõhulahtisusest, täheldati ainult reesusmakaakidel.

Reproduktsioonitoksilisus

Rottidel täheldati embrüofetaalset letaalsust ja teratogeenseid toimeid maksimaalse soovitatava inimannusega 150 mg kaks korda ööpäevas saavutatavast inimekspositsioonist väiksemal ekspositsioonil. Subterapeutilise ekspositsiooni puhul täheldati ka toimeid aksiaalse skeleti arengule ja suurte arterite arengule.

Küülikutel täheldati embrüofetaalset letaalsust ja teratogeenseid toimeid ekspositsioonil, mis on ligikaudu 3 korda suurem kui inimestele soovitatav maksimaalne annus, kuid kerget teratogeenset mõju aksiaalsele skeetile ja südamele täheldati juba ekspositsioonil, mis on väiksem kui inimesele soovitatav maksimaalne annus 150 mg kaks korda ööpäevas.

Rottidel tehtud pre- ja postnataalse arengu uuringutes täheldati toimeid pre- ja postnataalsele arengule inimestele soovitatavast maksimaalsest annusest väiksema ekspositsiooni juures.

Rottidel tehtud isasloomade viljakuse uuringus ja varase, munaraku implantatsioonile eelneva embrüonaalse arengu uuringutes ei tuvastatud toimeid isasloomade reproduktiivtraktile ja isasloomade viljakusele.

Rottidel eritus piima väike osa ($\leq 0,5\%$ manustatud annusest) radioaktiivse märgistusega nintedaniibist ja/või selle metaboliitidest.

Hiirtel ja rottidel tehtud 2-aastases kartsinogeensusuuringus puudus tõestusmaterjal nintedaniibi kartsinogeense potentsiaali kohta.

Genotoksilisuse uuringud ei näidanud nintedaniibil mutageenset potentsiaali.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

keskmise ahelaga triglütseriidid
lauroülmakrogoolglütseriidid
letsitiin (E322)

Kapsli kest

želatiin
glütserool
titaandioksiid (E171)
punane raudoksiid (E172)
kollane raudoksiid (E172)

Trükitint

shellak
must raudoksiid (E172)

ammooniumhüdroksiid
propüleenglükool (E1520)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Nintedanib Accord 100 mg pehmekapslid

Nintedanib Accord 100 mg pehmekapslid on saadaval järgmistes pakendi suurustes:

- alumiinium/alumiinium blistrid, mis sisaldavad 30, 60 või 120 pehmekapslit (mitmikpakend sisaldab 2 karpi, millest igaüks sisaldab 60 pehmekapslit).
- alumiinium/alumiinium blistrid, mis sisaldavad üheannuselisi ristperforeeritud blistreid, millest igaüks sisaldab 30 x 1, 60 x 1 või 120 x 1 pehmekapslit (mitmikpakend sisaldab 2 karpi, millest igaüks sisaldab 60 x 1 pehmekapslit).

Nintedanib Accord 150 mg pehmekapslid

Nintedanib Accord 150 mg pehmekapslid on saadaval järgmistes pakendi suurustes:

- alumiinium/alumiinium blistrid, mis sisaldavad 30 või 60 pehmekapslit.
- alumiinium/alumiinium blistrid, mis sisaldavad üheannuselisi ristperforeeritud blistreid, millest igaüks sisaldab 30 x 1 või 60 x 1 pehmekapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kapsli sisuga kokkupuute korral tuleb käed kohe rohke veega puhtaks pesta (vt lõik 4.2).

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6ª Planta
08039 Barcelona
Hispaania

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Nintedanib Accord 100 mg pehmekapslid

EU/1/24/1803/001
EU/1/24/1803/002
EU/1/24/1803/003
EU/1/24/1803/004
EU/1/24/1803/005
EU/1/24/1803/006

Nintedanib Accord 150 mg pehmekapslid

EU/1/24/1803/007

EU/1/24/1803/008

EU/1/24/1803/009

EU/1/24/1803/010

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19 aprill 2024.

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.
ul. Lutomska 50,
95-200, Pabianice, Poola

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht, Holland

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola PLA 3000, Malta

Accord Healthcare Single Member S.A.
64th Km National Road Athens,
Lamia, Schimatari, 32009, Kreeka

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim ja eriresepti alusel väljastatav ravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP (100 mg)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Nintedanib Accord 100 mg pehmekapslid
nintedanibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks pehmekapsel sisaldab nintedaniibesilaati, mis vastab 100 mg nintedaniibile.

3. ABIAINED

Sisaldab sojaletsitiini. Lisateavet vt pakendi infolehtelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

pehmekapslid
30 pehmekapslit
60 pehmekapslit
30 x 1 pehmekapslit
60 x 1 pehmekapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6ª Planta
08039 Barcelona
Hispaania

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1803/001
EU/1/24/1803/002
EU/1/24/1803/004
EU/1/24/1803/005

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Nintedanib Accord 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**SISEMINE KARP (100 mg – mitmikpakend 60 pehmekapsliga, ilma sinise karbita)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Nintedanib Accord 100 mg pehmekapslid
nintedanibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks pehmekapsel sisaldab nintedaniibesilaati, mis vastab 100 mg nintedaniibile.

3. ABIAINED

Sisaldab sojaletsitiini. Lisateavet vt pakendi infolehtelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

60 pehmekapslit. Mitmikpakendi osa, ei müüa eraldi.
60 x 1 pehmekapslit. Mitmikpakendi osa, ei müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6ª Planta
08039 Barcelona
Hispaania

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1803/003
EU/1/24/1803/006

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Nintedanib Accord 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP (100 mg – mitmikpakend 120 pehmekapsliga, sisaldab sinist karpi)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Nintedanib Accord 100 mg pehmekapslid
nintedanibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks pehmekapsel sisaldab nintedaniibesilaati, mis vastab 100 mg nintedaniibile.

3. ABIAINED

Sisaldab sojaletsitiini. Lisateavet vt pakendi infolehtelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Mitmikpakend: 120 pehmekapslit (2 pakendit, millest igaüks sisaldab 60 pehmekapslit).
Mitmikpakend: 120 pehmekapslit (2 pakendit, millest igaüks sisaldab 60 x1 pehmekapslit).

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6ª Planta
08039 Barcelona
Hispaania

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1803/003
EU/1/24/1803/006

13. PARTII NUMBER <ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)>

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Nintedanib Accord 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP (150 mg)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Nintedanib Accord 150 mg pehmekapslid
nintedanibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks pehmekapsel sisaldab nintedaniibesilaati, mis vastab 150 mg nintedaniibile.

3. ABIAINED

Sisaldab sojaletsitiini. Lisateavet vt pakendi infolehtelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

pehmekapslid
30 pehmekapslit
60 pehmekapslit
30 x 1 pehmekapslit
60 x 1 pehmekapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona
Hispaania

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1803/007
EU/1/24/1803/008
EU/1/24/1803/009
EU/1/24/1803/010

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Nintedanib Accord 150 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER (100 mg)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Nintedanib Accord 100 mg pehmekapslid
nintedanibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Suukaudne

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER (150 mg)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Nintedanib Accord 150 mg pehmekapslid
nintedanibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Suukaudne

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Nintedanib Accord 100 mg pehmekapslid nintedaniib (*nintedanibum*)

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Nintedanib Accord ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Nintedanib Accord'i võtmist
3. Kuidas Nintedanib Accord'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Nintedanib Accord'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Nintedanib Accord ja milleks seda kasutatakse

Nintedanib Accord sisaldab toimeainet nintedaniibi, mis on nn türosiinkinaasi inhibiitorite klassi kuuluv ravim, ja seda kasutatakse järgmiste haiguste raviks.

Idiopaatiline kopsufibroos (IPF) täiskasvanutel

IPF on seisund, mille puhul teie kopsude kude aja jooksul pakseneb, jäigastub ja armistub. Armistumine vähendab hapniku ülekandumist kopsudest vereringesse ja sügavalt hingamine muutub raskeks. Nintedanib Accord aitab vähendada kopsude edasist armistumist ja jäigastumist.

Progresseeruva fenotüübiga teised kroonilised fibroseerivad interstitsiaalsed kopsuhaigused (ILD-d) täiskasvanutel

Peale IPF-i on muid seisundeid, mis põhjustavad aja jooksul kopsudes olevate kudede paksenemist, jäigastumist ja armistumist (kopsufibroos) ja mis jätkuvalt halvenevad (progresseeruva fenotüübiga). Sellised seisundid on näiteks ülitundlikkuspneumoniit, autoimmuunsed ILD-d (nt reumatoidartriidiga seotud ILD), idiopaatiline mittespetsiifiline interstitsiaalne kopsupõletik, mitteklassifitseeritav idiopaatiline interstitsiaalne kopsupõletik ja muud ILD-d. Nintedanib Accord aitab vähendada kopsude edasist armistumist ja jäigastumist.

Kliiniliselt olulised fibroseerivad interstitsiaalsed kopsuhaigused (ILD-d) lastel ja noorukitel vanuses 6...17 aastat

Kopsufibroos võib esineda lapsea interstitsiaalse kopsuhaigusega patsientidel. Sellisel juhul pakseneb, jäigastub ja armistub kopsukude lastel ja noorukitel aja jooksul. Nintedanib Accord aitab vähendada kopsude edasist armistumist ja jäigastumist.

Süsteemse skleroosiga seotud interstitsiaalne kopsuhaigus (SSc-ILD) täiskasvanutel ja 6-aastastel ning vanematel lastel ja noorukitel

Süsteemne skleroos (SSc), mida nimetatakse ka sklerodermaks (ja lastel ning noorukitel juveniilseks süsteemseks skleroosiks), on harvaesinev krooniline autoimmuunhaigus, mis kahjustab sidekude paljudes kehaosades. SSc põhjustab naha ja siseorganite, nt kopsude fibroosi (armistumist ja jäigastumist). Kui fibroos on kahjustanud kopse, nimetatakse seda interstitsiaalseks kopsuhaiguseks (ILD) ja haigust nimetatakse süsteemse skleroosiga seotud interstitsiaalseks kopsuhaiguseks (SSc-

ILD). Kopsufibroosi tagajärjel väheneb hapniku imendumine vereringesse ja kopsude hingamisvõime. Nintedanib Accord aitab vähendada kopsude edasist armistumist ja jäigastumist.

2. Mida on vaja teada enne Nintedanib Accord'i võtmist

Nintedanib Accord'i ei tohi võtta,

- kui olete rase;
- kui olete nintedaniibi, maapähklite või soja või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Nintedanib Accord'i võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga,

- kui teil on või on olnud probleeme maksaga;
- kui teil on või on olnud probleeme neerudega või kui teie uriinis on tuvastatud valgusisalduse suurenemine;
- kui teil on või on olnud probleeme verejooksuga;
- kui te võtate trombiide tekke ennetamiseks verd vedeldavaid ravimeid (nt varfariin, fenprokumoon või hepariin);
- kui te võtate pifrenidooni, sest see võib suurendada kõhulahtisuse, iivelduse, oksendamise ja maksaprobleemide tekkeohtu;
- kui teil on või on olnud probleeme südamega (nt südamelihase infarkt);
- kui teil on hiljuti olnud operatsioon. Nintedaniib võib mõjutada teie haavade paranemist. Kui teile tehakse operatsioon, siis tavaliselt katkestatakse mõneks ajaks ravi Nintedanib Accord'iga. Teie arst otsustab, millal jätkata ravi selle ravimiga;
- kui teil on kõrge vererõhk;
- kui teil on ebanormaalselt kõrge vererõhk kopsuveresoonetes (pulmonaalne hüpertensioon);
- kui teil on praegu või on varem olnud aneurüsm (veresooneseiina laienemine ja nõrgenemine) või veresooneseiina rebend.

Sellele infole tuginedes võib arst teha mõned vereproovid, et kontrollida näiteks teie maksafunktsiooni. Teie arst arutab teiega nende analüüside tulemusi ja otsustab, kas teile on võimalik Nintedanib Accord'i määrata.

Selle ravimi võtmise ajal rääkige kohe oma arstile,

- kui teil tekib kõhulahtisus – kõhulahtisuse varane ravi on oluline (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“);
- kui te oksendate või teid ajab iiveldama;
- kui teil esineb seletamatuid sümptomeid nagu naha või silmavalgete kollaseks värvumine (kollatõbi), tume või pruun (tee värvi) uriin, valu kõhu parempoolses ülaosas, tavapärasest kergemini tekkivad veritsused või verevalumid või väsimustunne. Need sümptomid võivad viidata rasketele maksaprobleemidele;
- kui teil tekib tugev kõhuvalu, palavik, külmavärinad, iiveldus, oksendamine või köht muutub kõvaks või tekib kõhupuhitus, sest need võivad olla sooleseina tekkinud augu (seedetrakti perforatsioon) sümptomid. Samuti teatage oma arstile, kui teil on varem olnud peptiline haavand või divertikuloos või kui teid ravitakse samaaegselt põletikuvastaste ravimite (MSPVA-d) (kasutatakse valu ja tursete leevendamiseks) või steroididega (kasutatakse põletike ja allergiate raviks), kuna see võib nimetatud riski suurendada;
- kui teil tekivad samal ajal tugev valu või krampid maos, helepunane veri roojas või kõhulahtisus, sest need võivad olla ebapiisavast verevarustusest tingitud soolepõletiku sümptomid;
- kui teil tekib jäsme valu, paistetus, punetus või jäse muutub soojaks, sest see võib olla veenis (teatud veresoon) oleva trombi sümptom;
- kui teil tekib survetunne või valu rindkeres, tüüpiliselt keha vasakul poolel; valu kaelas, lõuas, õlas või käsivarres; kiirenenud südame löögisagedus, hingeldus, iiveldus või oksendamine, sest need võivad olla südamelihase infarkti tunnused;

- kui teil on mis tahes suur veritsus;
- kui teil tekivad verevalumid, veritsus, palavik, väsimus ja segasus. Need võivad olla trombootiliseks mikroangiopaatiaks (TMA) nimetatava veresoonte kahjustuse nähud;
- kui teil tekivad sellised sümptomid nagu peavalu, nägemise muutused, segasus, krambihood või muud neuroloogilised häired, nt nõrkus käes või jalas, koos kõrge vererõhuga või ilma. Need võivad olla posterioorseks pöörduvaks entsefalopaatia sündroomiks (*posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES) nimetatava ajuhaiguse sümptomid.

Lapsed ja noorukid

Alla 6-aastased lapsed ei tohi Nintedanib Accord'i võtta.

Arst võib selle ravimi võtmise ajal kontrollida teie hambaid regulaarselt vähemalt üks kord 6 kuu jooksul, kuni hambad on lõplikult välja arenenud, ning jälgida igal aastal teie kasvu (luu piltuuringutega).

Muud ravimid ja Nintedanib Accord

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid, sealhulgas taimsed ravimid ja ilma retseptita ostetud ravimid.

Nintedanib Accord'il võib olla koostoimeid teatud teiste ravimitega. Alljärgnevad on näited ravimitest, mis võivad suurendada nintedaniibi sisaldust veres ja seega suurendada kõrvaltoimete riski (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“):

- seeninfektsioonide raviks kasutatav ravim (ketokonasool);
- bakteriaalsete infektsioonide raviks kasutatav ravim (erütromütsiin);
- immuunsüsteemi mõjutav ravim (tsüklosporiin).

Alljärgnevad on näited ravimitest, mis võivad vähendada nintedaniibi sisaldust veres ja seega vähendada Nintedanib Accord'i tõhusust:

- tuberkuloosi raviks kasutatav antibiootikum (rifampitsiin);
- krambihoogude raviks kasutatavad ravimid (karbamasepiin, fenütoiin);
- depressiooni raviks kasutatav ravim (naistepuna).

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Rasedus

Ärge võtke seda ravimit raseduse ajal, sest see võib kahjustada teie sündimata last ja põhjustada sünnidefekte.

Enne Nintedanib Accord'iga ravi alustamist peate tegema rasedustesti veendumaks, et te ei ole rase. Pidage nõu oma arstiga.

Rasestumisvastased vahendid

- Fertiilses eas naised peavad Nintedanib Accord'iga ravi alustamisel, selle ajal ja vähemalt 3 kuud pärast ravi lõppu kasutama raseduse vältimiseks väga efektiivset rasestumisvastast vahendit.
- Pidage kõige sobivamate rasestumisvastaste vahendite leidmiseks nõu oma arstiga.
- Oksendamine ja/või kõhulahtisus või muud seedetrakti seisundid võivad mõjutada suukaudsete hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite, näiteks rasestumisvastaste tablettide imendumist ja *vähendada* nende efektiivsust. Seetõttu pidage selliste seisundite tekkimise korral nõu oma arstiga muu, sobivama rasestumisvastase meetodi osas.
- Kui te Nintedanib Accord'iga ravi ajal rasestute või arvate end olevat rase, siis rääkige sellest kohe oma arstile või apteekrile.

Imetamine

Ärge imetage last Nintedanib Accord'i ravi ajal, sest see võib imikut kahjustada.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Nintedanib Accord võib mõjutada kergelt teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Kui tunnete end halvasti, siis te ei tohi juhtida autot ega kasutada masinaid.

Nintedanib Accord sisaldab letsitiini

Ärge võtke seda ravimit, kui te olete soja või maapähklite suhtes allergiline (vt lõik 2 "Nintedanib Accord'i ei tohi võtta").

3. Kuidas Nintedanib Accord'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Võtke kapslid kaks korda ööpäevas, ligikaudu 12-tunnise vahega iga päev ligikaudu samal kellaajal – näiteks üks kapsel hommikul ja üks kapsel õhtul. See tagab nintedaniibi stabiilse koguse vereringes. Neelake terved kapslid alla koos veega ja ärge närige kapsleid. Kapslid on soovitatav võtta koos toiduga, st kas söögi ajal või vahetult enne või pärast sööki. Ärge avage ega purustage kapslit (vt lõik 5 "Kuidas Nintedanib Accord'i säilitada").

Neelamise hõlbustamiseks võite võtta kapsleid koos väikese koguse (üks teelusikatäis) külma või toasooja pehme toiduga, nt õunapüree või šokolaadipudinguga. Kapsli terviklikkuse tagamiseks tuleb need ilma närimata kohe alla neelata.

Täiskasvanud

Soovitatav annus on üks 100 mg kapsel kaks korda ööpäevas (kokku 200 mg ööpäevas).

Ärge võtke ööpäevas rohkem kui soovitatav annus, milleks on kaks Nintedanib Accord'i 100 mg kapslit ööpäevas.

Kui te ei talu soovitatavat annust, milleks on kaks Nintedanib Accord'i 100 mg kapslit ööpäevas (võimalikud kõrvaltoimed vt lõik 4), võib teie arst soovitada teil lõpetada selle ravimi kasutamine. Ärge ise annust vähendage ega lõpetage ravi ilma eelnevalt arstiga nõu pidamata.

Kasutamine lastel ja noorukitel

Soovitatav annus oleneb patsiendi kehakaalust.

Teatage oma arstile, kui patsiendi kehakaal langeb mis tahes hetkel ravi ajal alla 13,5 kg.

Teatage oma arstile, kui teil on probleeme maksaga.

Teie arst määrab õige annuse. Arst võib ravi edenedes vajaduse korral annust kohandada.

Kui te ei talu nintedaniibi kapslite soovitatavat ööpäevast annust (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“), võib arst nintedaniibi ööpäevast annust vähendada.

Ärge ise annust vähendage ega lõpetage ravi ilma eelnevalt arstiga nõu pidamata.

Nintedaniibi kapslite kehakaalupõhine annustamine lastele ja noorukitele

Kehakaalu vahemik kilogrammides (kg)	Nintedanib Accordi annus milligrammides (mg)
13,5...22,9 kg	50 mg (kaks 25 mg kapslit*) kaks korda ööpäevas
23,0...33,4 kg	75 mg (kolm 25 mg kapslit*) kaks korda ööpäevas
33,5...57,4 kg	100 mg (üks 100 mg kapsel või neli 25 mg kapslit*) kaks korda ööpäevas

57,5 kg ja rohkem	150 mg (üks 150 mg kapsel või kuus 25 mg kapslit*) kaks korda ööpäevas
-------------------	--

* Nintedanib Accord on saadaval ainult 100 mg ja 150 mg pehmekapslitena. Seetõttu ei ole võimalik Nintedanib Accord'i manustada lastele, kes vajavad väiksemat annust kui 100 mg. Kui vajalik on alternatiivne annus, tuleks kasutada teisi sellist võimalust pakkuvaid tooteid.

Kui te võtate Nintedanib Accord'i rohkem, kui ette nähtud

Võtke kohe ühendust oma arsti või apteekriga.

Kui te unustate Nintedanib Accord'i võtta

Ärge võtke kahte kapslit korraga, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Võtke Nintedanib Accord'i järgmine plaaniline annus järgmisel võtmiskorral vastavalt arsti või apteekri soovitustele.

Kui te lõpetate Nintedanib Accord'i kasutamise

Ärge lõpetage Nintedanib Accord'i kasutamist ilma eelnevalt arstiga nõu pidamata. Oluline on ravimit võtta iga päev seni, kuni arst on seda teile määranud.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Eriline tähelepanu on vajalik juhul, kui Nintedanib Accord'iga ravi ajal tekivad alljärgnevad kõrvaltoimed.

Kõhulahtisus (väga sage, võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

Kõhulahtisus võib põhjustada dehüdratsiooni: vedelike ja oluliste soolade (elektrolüüdid, nt naatrium või kaalium) kadu organismist. Kõhulahtisuse esimeste tunnuste korral jooge palju vedelikke ja võtke kohe ühendust oma arstiga. Alustage sobiva kõhulahtisusevastase ravimi, näiteks loperamiidi, kasutamist nii kiiresti kui võimalik.

Ravi ajal selle ravimiga täheldati ka teisi alljärgnevaid kõrvaltoimeid.

Kui teil esineb kõrvaltoimeid, pidage nõu oma arstiga.

Idiopaatiline kopsufibroos (IPF)

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- iiveldus;
- valu alakehas (kõhus);
- kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsides.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- oksendamise;
- isutus;
- kehakaalu langus;
- veritsused;
- lööve;
- peavalu.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- kõhunäärmepõletik;
- jämesoolepõletik;
- tõsised maksahäired;
- vereliistakute vähesus (trombotsütopeenia);

- kõrge vererõhk (hüpertensioon);
- ikterus, mis on vere suurest bilirubiinisaldusest tingitud naha ja silmavalgete kollasus;
- sügelus;
- südameinfarkt;
- juuste väljalangemine (alopeesia);
- valgusisalduse suurenemine uriinis (proteinuuria).

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- neerupuudulikkus;
- veresooneina laienemine ja nõrgenemine või rebend (aneürüsmid ja arteridissektsioonid);
- ajuhaigus, mille sümptomid on nt peavalu, nägemise muutused, segasus, krambihood või muud neuroloogilised häired, nt nõrkus käes või jalgas, koos kõrge vererõhuga või ilma (posterioorne pöörduv entsefalopaatia sündroom).

Progresseeruva fenotüübiga teised kroonilised fibroseerivad interstitsiaalsed kopsuhaigused (ILD-d)

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- iiveldus;
- oksendamine;
- isutus;
- valu alakehas (kõhus);
- kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsides.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- kehakaalu langus;
- kõrge vererõhk (hüpertensioon);
- veritsused;
- tõsised maksahäired;
- lööve;
- peavalu.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- kõhunäärmepõletik;
- jämesoolepõletik;
- vereliistakute vähesus (trombotsütopeenia);
- ikterus, mis on vere suurest bilirubiinisaldusest tingitud naha ja silmavalgete kollasus;
- sügelus;
- südameinfarkt;
- juuste väljalangemine (alopeesia);
- valgusisalduse suurenemine uriinis (proteinuuria).

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- neerupuudulikkus;
- veresooneina laienemine ja nõrgenemine või rebend (aneürüsmid ja arteridissektsioonid);
- ajuhaigus, mille sümptomid on nt peavalu, nägemise muutused, segasus, krambihood või muud neuroloogilised häired, nt nõrkus käes või jalgas, koos kõrge vererõhuga või ilma (posterioorne pöörduv entsefalopaatia sündroom).

Süsteemse skleroosiga seostatud interstitsiaalne kopsuhaigus (SSc-ILD)

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- iiveldus;
- oksendamine;
- valu alakehas (kõhus);
- kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsides.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- veritsused;
- kõrge vererõhk (hüpertensioon);
- söögiisu kaotus;
- kehakaalu langus;
- peavalu.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- jämesoolepõletik;
- tõsised maksahäired;
- neerupuudulikkus;
- vereliistakute vähesus (trombotsütopeenias);
- lööve;
- sügelus.

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- südameinfarkt;
- kõhunäärmepõletik;
- kollatõbi, mis on vere suurest bilirubiinisaldusest tingitud naha ja silmavalgete kollasus;
- veresoone seinale laienemine ja nõrgenemine või rebend (aneurüsmid ja arteridissektsioonid);
- juuste väljalangemine (alopecia);
- valgusisalduse suurenemine uriinis (proteiinuuria);
- ajuhaigus, mille sümptomid on nt peavalu, nägemise muutused, segasus, krampid või muud neuroloogilised häired, nt nõrkus käes või jalgas, koos kõrge vererõhuga või ilma (posterioorne pöörduv entsefalopaatia sündroom).

Fibroseerivad interstitsiaalsed kopsuhaigused (ILD-d) lastel ja noorukitel

Lastel ja noorukitel tekkinud kõrvaltoimed olid sarnased täiskasvanud patsientidel tekkinud kõrvaltoimetega.

Kõrvaltoimete tekkimise korral pidage nõu oma arstiga.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Nintedanib Accord'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Kui märkate, et kapsleid sisaldav blister on avatud või kui kapsel on katki, ärge seda ravimit kasutage. Kui puutute kokku kapsli sisuga, peske käed kohe rohke veega puhtaks (vt lõik 3 "Kuidas Nintedanib Accord'i võtta").

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Nintedanib Accord sisaldab

- Toimeaine on nintedanib. Üks pehmekapsel sisaldab nintedaniibesilaati, mis vastab 100 mg nintedaniibile.
- Teised koostisosad on:
 - Kapsli sisu: keskmise ahelaga triglütseriidid, lauroülmakrogoolglütseriidid, letsitiin (E322) (vt lõik 2 “Nintedanib Accord”i ei tohi võtta”).
 - Kapsli kest: želatiin, glütserool, titaandioksiid (E171), punane raudoksiid (E172), kollane raudoksiid (E172).
 - Trükitint: šellak, must raudoksiid (E172), ammooniumhüdroksoid ja propüleenglükool (E1520).

Kuidas Nintedanib Accord välja näeb ja pakendi sisu

Nintedanib Accord 100 mg kapslid on ligikaudu 16 mm pikkusega virsikuvärvi, läbipaistmatud, piklikud, pehmed želatiinkapslid, millele on musta tindiga trükitud „JF1” ja mis sisaldab erkrohekaskollast kuni kahvatukollast värvi suspensiooni.

Nintedanib Accord 100 mg kapslid on saadaval karpides, mis sisaldavad:

- alumiinium/alumiinium blistreid, milles on 30, 60 või 120 pehmekapslit (mitmikpakend sisaldab 2 karpi, millest igaüks sisaldab 60 pehmekapslit).
- alumiinium/alumiinium üheannuselisi ristperforeeritud blistreid, mis sisaldavad 30 x 1, 60 x 1 või 120 x 1 pehmekapslit (mitmikpakend sisaldab 2 karpi, millest igaüks sisaldab 60 pehmekapslit).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6ª Planta
08039 Barcelona
Hispaania

Tootja

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.
ul.Lutomierska 50
95-200, Pabianice, Poola

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht, Holland

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park
Paola PLA 3000, Malta

Accord Healthcare Single Member S.A.
64th Km National Road Athens,
Lamia, Schimatari, 32009, Kreeka

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT /
NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Τηλ: +30 210 74 88 821

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Nintedanib Accord 150 mg pehmekapslid nintedaniib (*nintedanibum*)

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Nintedanib Accord ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Nintedanib Accord'i võtmist
3. Kuidas Nintedanib Accord'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Nintedanib Accord'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Nintedanib Accord ja milleks seda kasutatakse

Nintedanib Accord sisaldab toimeainet nintedaniibi, mis on nn türosiinkinaasi inhibiitorite klassi kuuluv ravim, ja seda kasutatakse järgmiste haiguste raviks.

Idiopaatiline kopsufibroos (IPF) täiskasvanutel

IPF on seisund, mille puhul teie kopsude kude aja jooksul pakseneb, jäigastub ja armistub. Armistumine vähendab hapniku ülekandumist kopsudest vereringesse ja sügavalt hingamine muutub raskeks. Nintedanib Accord aitab vähendada kopsude edasist armistumist ja jäigastumist.

Teised progresseeruva fenotüübiga kroonilised fibroseerivad interstitsiaalsed kopsuhaigused (ILD-d) täiskasvanutel

Peale IPF-i on teisi seisundeid, mis põhjustavad aja jooksul kopsudes olevate kudede paksenemist, jäigastumist ja armistumist (kopsufibroos) ja mis jätkuvalt halvenevad (progresseeruva fenotüübiga). Sellised seisundid on näiteks ülitundlikkuspneumoniit, autoimmuunsed ILD-d (nt reumatoidartriidiga kaasnev ILD), idiopaatiline mittespetsiifiline interstitsiaalne kopsupõletik, mitteklassifitseeritav idiopaatiline interstitsiaalne kopsupõletik ja muud ILD-d. Nintedanib Accord aitab vähendada kopsude edasist armistumist ja jäigastumist.

Kliiniliselt olulised fibroseerivad interstitsiaalsed kopsuhaigused (ILD-d) lastel ja noorukitel vanuses 6...17 aastat

Kopsufibroos võib esineda lapsega interstitsiaalse kopsuhaigusega patsientidel. Sellisel juhul pakseneb, jäigastub ja armistub kopsukude lastel ja noorukitel aja jooksul. Nintedanib Accord aitab vähendada kopsude edasist armistumist ja jäigastumist.

Süsteemse skleroosiga seotud interstitsiaalne kopsuhaigus (SSc-ILD) täiskasvanutel ja 6-aastastel ning vanematel lastel ja noorukitel

Süsteemne skleroos (SSc), mida nimetatakse ka sklerodermaks (ja lastel ning noorukitel juveniilseks süsteemseks skleroosiks), on harvaesinev krooniline autoimmuunhaigus, mis kahjustab sidekude paljudes kehaosades. SSc põhjustab naha ja siseorganite, nt kopsude fibroosi (armistumist ja jäigastumist). Kui fibroos on kahjustanud kopse, nimetatakse seda interstitsiaalseks kopsuhaiguseks (ILD) ja haigust nimetatakse süsteemse skleroosiga seotud interstitsiaalseks kopsuhaiguseks (SSc-

ILD). Kopsufibroosi tagajärjel väheneb hapniku imendumine vereringesse ja kopsude hingamisvõime. Nintedanib Accord aitab vähendada kopsude edasist armistumist ja jäigastumist.

2. Mida on vaja teada enne Nintedanib Accord'i võtmist

Nintedanib Accord'i ei tohi võtta,

- kui olete rase;
- kui olete nintedaniibi, maapähklite või soja või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Nintedanib Accord'i võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga,

- kui teil on või on olnud probleeme maksaga;
- kui teil on või on olnud probleeme neerudega või kui teie uriinis on tuvastatud valgusisalduse suurenemine;
- kui teil on või on olnud probleeme veritsustega;
- kui te võtate trombiide tekke ennetamiseks verd vedeldavaid ravimeid (nt varfariin, fenprokumoon või hepariin);
- kui te võtate pifrenidooni, sest see võib suurendada kõhulahtisuse, iivelduse, oksendamise ja maksaprobleemide tekkeohtu;
- kui teil on või on olnud probleeme südamega (nt südamelihase infarkt);
- kui teil on hiljuti olnud operatsioon. Nintedaniib võib mõjutada teie haavade paranemist. Kui teile tehakse operatsioon, siis tavaliselt katkestatakse mõneks ajaks ravi Nintedanib Accord'iga. Teie arst otsustab, millal jätkata ravi selle ravimiga;
- kui teil on kõrge vererõhk;
- kui teil on ebanormaalselt kõrge vererõhk kopsuveresoonetes (pulmonaalne hüpertensioon);
- kui teil on praegu või on varem olnud aneurüsm (veresoone sein laienemine ja nõrgenemine) või veresoone sein rebend.

Sellele infole tuginedes võib arst teha mõned vereproovid, et kontrollida näiteks teie maksafunktsiooni. Teie arst arutab teiega nende analüüside tulemusi ja otsustab, kas teile on võimalik Nintedanib Accord'i määrata.

Selle ravimi võtmise ajal rääkige kohe oma arstile,

- kui teil tekib kõhulahtisus – kõhulahtisuse varane ravi on oluline (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“);
- kui te oksendate või teid ajab iiveldama;
- kui teil esineb seletamatuid sümptomeid nagu naha või silmavalgete kollaseks värvumine (kollatõbi), tume või pruun (tee värvi) uriin, valu kõhu parempoolses ülaosas, tavapärasest kergemini tekkivad veritsused või verevalumid või väsimustunne. Need sümptomid võivad viidata rasketele maksaprobleemidele;
- kui teil tekib tugev kõhuvalu, palavik, külmavärinad, iiveldus, oksendamine või kõht muutub kõvaks või tekib kõhupuhitus, sest need võivad olla sooleseina tekkinud augu (seedetrakti perforatsioon) sümptomid. Samuti teatage oma arstile, kui teil on varem olnud peptiline haavand või divertikuloos või kui teid ravitakse samaaegselt põletikuvastaste ravimite (MSPVA-d) (kasutatakse valu ja tursete leevendamiseks) või steroididega (kasutatakse põletike ja allergiate ravis), kuna see võib nimetatud riski suurendada;
- kui teil tekivad samal ajal tugev valu või krampid maos, helepunane veri roojas või kõhulahtisus, sest need võivad olla ebapiisavast verevarustusest tingitud soolepõletiku sümptomid;
- kui teil tekib jäsme valu, paistetus, punetus või jäsme muutub soojaks, sest see võib olla veenis (teatud veresoon) oleva trombi sümptom;
- kui teil tekib survetunne või valu rindkeres, tüüpiliselt keha vasakul poolel; valu kaelas, lõuas, õlas või käsivarres; kiirenenud südame löögisagedus, hingeldus, iiveldus või oksendamine, sest need võivad olla südamelihase infarkti tunnused;

- kui teil on mis tahes suur veritsus;
- kui teil tekivad verevalumid, veritsus, palavik, väsimus ja segasus. Need võivad olla trombootiliseks mikroangiopaatiaks (TMA) nimetatava veresoonte kahjustuse nähud;
- kui teil tekivad sellised sümptomid nagu peavalu, nägemise muutused, segasus, krambihood või muud neuroloogilised häired, nt nõrkus käes või jalgas, koos kõrge vererõhuga või ilma. Need võivad olla posterioorseks pöörduvaks entsefalopaatia sündroomiks (*posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES) nimetatava ajuhaiguse sümptomid.

Lapsed ja noorukid

Alla 6-aastased lapsed ei tohi Nintedanib Accord'i võtta.

Arst võib selle ravimi võtmise ajal kontrollida teie hambaid regulaarselt vähemalt üks kord 6 kuu jooksul, kuni hambad on lõplikult välja arenenud, ning jälgida igal aastal teie kasvu (luu piltuuringutega).

Muud ravimid ja Nintedanib Accord

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid, sealhulgas taimsed ravimid ja ilma retseptita ostetud ravimid.

Nintedanib Accord'il võib olla koostoimeid teatud teiste ravimitega. Alljärgnevad on näited ravimitest, mis võivad suurendada nintedaniibi sisaldust veres ja seega suurendada kõrvaltoimete riski (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“):

- seeninfektsioonide raviks kasutatav ravim (ketokonasool);
- bakteriaalsete infektsioonide raviks kasutatav ravim (erütromütsiin);
- immuunsüsteemi mõjutav ravim (tsüklosporiin).

Alljärgnevad on näited ravimitest, mis võivad vähendada nintedaniibi sisaldust veres ja seega vähendada Nintedanib Accord'i tõhusust:

- tuberkuloosi raviks kasutatav antibiootikum (rifampitsiin);
- krambihoogude raviks kasutatavad ravimid (karbamasepiin, fenütoiin);
- depressiooni raviks kasutatav ravimtaim (naistepuna).

Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Rasedus

Ärge võtke seda ravimit raseduse ajal, sest see võib kahjustada teie sündimata last ja põhjustada sünnidefekte.

Enne Nintedanib Accord'iga ravi alustamist peate tegema rasedustesti veendumaks, et te ei ole rase. Pidage nõu oma arstiga.

Rasestumisvastased vahendid

- Fertiilses eas naised peavad Nintedanib Accord'iga ravi alustamisel, selle ajal ja vähemalt 3 kuud pärast ravi lõppu kasutama raseduse vältimiseks väga efektiivset rasestumisvastast vahendit.
- Pidage kõige sobivamate rasestumisvastaste vahendite leidmiseks nõu oma arstiga.
- Oksendamine ja/või kõhulahtisus või muud seedetrakti seisundid võivad mõjutada suukaudsete hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite, näiteks rasestumisvastaste tablettide imendumist ja *vähendada* nende efektiivsust. Seetõttu pidage selliste seisundite tekkimise korral nõu oma arstiga muu, sobivama rasestumisvastase meetodi osas.
- Kui te Nintedanib Accord'iga ravi ajal rasestute või arvate end olevat rase, siis rääkige sellest kohe oma arstile või apteekrile.

Imetamine

Ärge imetage last Nintedanib Accord'iga ravi ajal, sest see võib imikut kahjustada.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Nintedanib Accord võib mõjutada kergelt teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Kui tunnete end halvasti, siis te ei tohi juhtida autot ega kasutada masinaid.

Nintedanib Accord sisaldab letsitiini

Ärge võtke seda ravimit, kui te olete soja või maapähklite suhtes allergiline (vt lõik 2 „Nintedanib Accord”i ei tohi võtta“).

3. Kuidas Nintedanib Accord’i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Võtke kapslid kaks korda ööpäevas, ligikaudu 12-tunnise vahega iga päev ligikaudu samal kellaajal – näiteks üks kapsel hommikul ja üks kapsel õhtul. See tagab nintedaniibi stabiilse koguse vereringes. Neelake terved kapslid alla koos veega ja ärge närige kapsleid. Kapslid on soovitatav võtta koos toiduga, s.t kas söögi ajal või vahetult enne või pärast sööki. Ärge avage ega purustage kapslit (vt lõik 5 under “Kuidas Nintedanib Accord’i säilitada”).

Neelamise hõlbustamiseks võite võtta kapsleid koos väikese koguse (üks teelusikatäis) külma või toasooja pehme toiduga, nt õunapüree või šokolaadipudinguga. Kapsli terviklikkuse tagamiseks tuleb need ilma närimata kohe alla neelata.

Täiskasvanud

Soovitatav annus on üks 150 mg kapsel kaks korda ööpäevas (kokku 300 mg ööpäevas).

Ärge võtke ööpäevas rohkem kui soovitatav annus, milleks on kaks Nintedanib Accord’i 150 mg kapslit ööpäevas.

Kui te ei talu soovitatavat annust, milleks on kaks Nintedanib Accord’i 150 mg kapslit ööpäevas (võimalikud kõrvaltoimed vt lõik 4), võib teie arst soovitada teil lõpetada selle ravimi kasutamine. Ärge ise annust vähendage ega lõpetage ravi ilma eelnevalt arstiga nõu pidamata.

Teie arst võib vähendada teie soovitatavat annust kuni 100 milligrammile kaks korda ööpäevas (kokku 200 mg ööpäevas). Sellisel juhul määrab arst teile raviks Nintedanib Accord 100 mg kapslid. Kui teie annust vähendati 200 mg-le ööpäevas, siis ärge võtke ööpäevas rohkem kui soovitatav annus, milleks on kaks Nintedanib Accord 100 mg kapslit ööpäevas

Kasutamine lastel ja noorukitel

Soovitatav annus oleneb patsiendi kehakaalust.

Teatage oma arstile, kui patsiendi kehakaal langeb mis tahes hetkel ravi ajal alla 13,5 kg.

Teatage oma arstile, kui teil on probleeme maksaga.

Teie arst määrab õige annuse. Arst võib ravi edenedes vajaduse korral annust kohandada.

Kui te ei talu nintedaniibi kapslite soovitatavat ööpäevast annust (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“), võib arst nintedaniibi ööpäevast annust vähendada.

Ärge vähendage annust ega peatage ise ravi enne eelnevalt arstiga nõu pidamata.

Nintedaniibi kapslite kehakaalupõhine annustamine lastele ja noorukitele

Kehakaalu vahemik kilogrammides (kg)	Nintedanib Accordi annus milligrammides (mg)
13,5...22,9 kg	50 mg (kaks 25 mg kapslit*) kaks korda ööpäevas

23,0...33,4 kg	75 mg (kolm 25 mg kapslit*) kaks korda ööpäevas
33,5...57,4 kg	100 mg (üks 100 mg kapsel või neli 25 mg kapslit*) kaks korda ööpäevas
57,5 kg ja rohkem	150 mg (üks 150 mg kapsel või kuus 25 mg kapslit*) kaks korda ööpäevas

* Nintedanib Accord on saadaval ainult 100 mg ja 150 mg pehmekapslitena. Seetõttu ei ole võimalik Nintedanib Accord'i manustada lastele, kes vajavad väiksemat annust kui 100 mg. Kui vajalik on alternatiivne annus, tuleks kasutada teisi sellist võimalust pakkuvaid tooteid..

Kui te võtate Nintedanib Accord'i rohkem, kui ette nähtud

Võtke kohe ühendust oma arsti või apteekriga.

Kui te unustate Nintedanib Accord'i võtta

Ärge võtke kahte kapslit korraga, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Võtke Nintedanib Accord'i järgmine plaaniline annus järgmisel võtmiskorral vastavalt arsti või apteekri soovitudele.

Kui te lõpetate Nintedanib Accord'i kasutamise

Ärge lõpetage Nintedanib Accord'i kasutamist ilma eelnevalt arstiga nõu pidamata. Oluline on ravimit võtta iga päev seni, kuni arst on seda teile määranud.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Eriline tähelepanu on vajalik juhul, kui Nintedanib Accord'iga ravi ajal tekivad alljärgnevad kõrvaltoimed.

Kõhulahtisus (väga sage, võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

Kõhulahtisus võib põhjustada dehüdratsiooni: vedelike ja oluliste soolade (elektrolüüdid, nt naatrium või kaalium) kadu organismist. Kõhulahtisuse esimeste tunnuste korral jooge palju vedelikke ja võtke kohe ühendust oma arstiga. Alustage sobiva kõhulahtisusevastase ravimi, näiteks loperamiidi, kasutamist nii kiiresti kui võimalik.

Ravi ajal selle ravimiga täheldati ka teisi alljärgnevaid kõrvaltoimeid.

Kui teil esineb kõrvaltoimeid, pidage nõu oma arstiga.

Idiopaatiline kopsufibroos (IPF)

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- iiveldus;
- valu alakehas (kõhus);
- kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsides.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- oksendamine;
- isutus;
- kehakaalu langus;
- veritsused;
- lööve;
- peavalu.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- kõhunäärmepõletik;
- jämesoolepõletik;
- rasked probleemid maksaga;
- vereliistakute vähesus (trombotsütopeenia);
- kõrge vererõhk (hüpertensioon);
- ikterus, mis on vere suurest bilirubiinisaldusest tingitud naha ja silmavalgete kollasus;
- sügelus;
- südameinfarkt;
- juuste väljalangemine (alopeesia);
- valgusisalduse suurenemine uriinis (proteinuuria).

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- neerupuudulikkus;
- veresooneina laienemine ja nõrgenemine või rebend (aneurüsmid ja arteridissektsioonid);
- ajuhaigus, mille sümptomid on nt peavalu, nägemise muutused, segasus, krampihood või muud neuroloogilised häired, nt nõrkus käes või jalgas, koos kõrge vererõhuga või ilma (posterioorne pöörduv entsefalopaatia sündroom).

Progresseeruva fenotüübiga teised kroonilised fibroseerivad interstitsiaalsed kopsuhaigused (ILD-d)

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- iiveldus;
- oksendamine;
- isutus;
- valu alakehas (kõhus);
- kõrvalekalde maksafunktsiooni analüüsides.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- kehakaalu langus;
- kõrge vererõhk (hüpertensioon);
- veritsused;
- tõsised maksahäired;
- lööve;
- peavalu.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- kõhunäärmepõletik;
- jämesoolepõletik;
- vereliistakute vähesus (trombotsütopeenia);
- ikterus, mis on vere suurest bilirubiinisaldusest tingitud naha ja silmavalgete kollasus;
- sügelus;
- südameinfarkt;
- juuste väljalangemine (alopeesia);
- valgusisalduse suurenemine uriinis (proteinuuria).

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- neerupuudulikkus;
- veresooneina laienemine ja nõrgenemine või rebend (aneurüsmid ja arteridissektsioonid);
- ajuhaigus, mille sümptomid on nt peavalu, nägemise muutused, segasus, krampihood või muud neuroloogilised häired, nt nõrkus käes või jalgas, koos kõrge vererõhuga või ilma (posterioorne pöörduv entsefalopaatia sündroom).

Süsteemse skleroosiga seostatud interstitsiaalne kopsuhaigus (SSc-ILD)

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- iiveldus;
- oksendamine;
- valu alakehas (kõhus);
- kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsid.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- veritsused;
- kõrge vererõhk (hüpertensioon);
- söögiisu kaotus;
- kehakaalu langus;
- peavalu.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- jämesoolepõletik;
- tõsised maksahäired;
- neerupuudulikkus;
- vereliistakute vähesus (trombotsütopeenia);
- lööve;
- sügelus.

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- südameinfarkt;
- kõhunäärmepõletik;
- kollatõbi, mis on vere suurest bilirubiinisaldusest tingitud naha ja silmavalgete kollasus;
- veresoone seinajärgne laienemine ja nõrgenemine või rebend (aneürüsmid ja arteridissektsioonid);
- juuste väljalangemine (alopeetsia);
- valgusisalduse suurenemine uriinis (proteiinuuria);
- ajuhaigus, mille sümptomid on nt peavalu, nägemise muutused, segasus, krambihood või muud neuroloogilised häired, nt nõrkus käes või jalgas, koos kõrge vererõhuga või ilma (posterioorne pöörduv entsefalopaatia sündroom).

Fibroseerivad interstitsiaalsed kopsuhaigused (ILD-d) lastel ja noorukitel

Lastel ja noorukitel tekkinud kõrvaltoimed olid sarnased täiskasvanud patsientidel tekkinud kõrvaltoimetega.

Kõrvaltoimete tekkimise korral pidage nõu oma arstiga.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Nintedanib Accord'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Kui märkate, et kapsleid sisaldav blister on avatud või kui kapsel on katki, ärge seda ravimit kasutage. Kui puutute kokku kapsli sisuga, peske käed kohe rohke veega puhtaks (vt lõik 3 "Kuidas Nintedanib Accord'i võtta").

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Nintedanib Accord sisaldab

- Toimeaine on nintedaniib. Üks pehmekapsel sisaldab nintedaniibesilaati, mis vastab 150 mg nintedaniibile.
- Teised koostisosad on:
 - Kapsli sisu: keskmise ahelaga triglütseriidid, lauroülmakrogoolglütseriidid, letsitiin (E322) (vt lõik 2 “Nintedanib Accord’i ei tohi võtta”).
 - Kapsli kest: želatiin, glütserool, titaandioksiid (E171), punane raudoksiid (E172), kollane raudoksiid (E172).
 - Trükitint: šellaki, must raudoksiid (E172), ammooniumhüdroksoid ja propüleenglükool (E1520).

Kuidas Nintedanib Accord välja näeb ja pakendi sisu

Nintedanib Accord 150 mg kapslid on ligikaudu 18 mm pikkusega pruunikat värvi, läbipaistmatud piklikud pehmed želatiinkapslid, millele on musta tindiga trükitud „JF2” ja mis sisaldavad erkrohekaskollast kuni kahvatukollast värvi suspensiooni.

Nintedanib Accord 150 mg kapslid on saadaval karpides, mis sisaldavad:

- alumiinium/alumiinium blistreid, milles on 30 või 60 pehmekapslit
- alumiinium/alumiinium üheannuselisi ristperforeeritud blistreid, mis sisaldavad 30 x 1 või 60 x 1 pehmekapslit

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil

Müügiloa hoidja

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6ª Planta
08039 Barcelona
Hispaania

Tootja

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul.Lutomierska 50
95-200, Pabianice, Poola

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht, Holland

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park
Paola PLA 3000, Malta

Accord Healthcare Single Member S.A.
64th Km National Road Athens,
Lamia, Schimatari, 32009, Kreeka

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT /
NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Τηλ: +30 210 74 88 821

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>